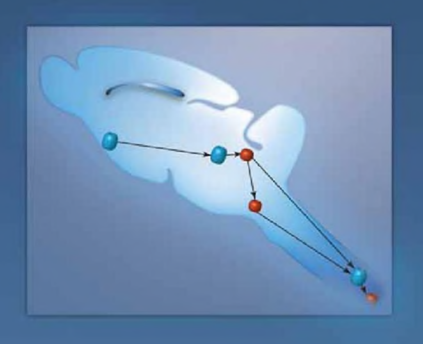
В. М. Ковальзон

ОСНОВЫ СОМНОЛОГИИ





В. М. Ковальзон

ОСНОВЫ СОМНОЛОГИИ

ФИЗИОЛОГИЯ И НЕЙРОХИМИЯ ЦИКЛА «БОДРСТВОВАНИЕ–СОН»



Москва
БИНОМ. Лаборатория знаний
2012

УДК 57
ББК 28.7
К56

Для рисунка на обложке использована модель
Сайпера—Люппи из Lu et al., 2006

Ковальзон В. М.

К56 Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование–сон» / В. М. Ковальзон. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. — 239 с. : ил., [32] с. цв. вкл.

ISBN 978-5-9963-0601-5

На основе новейших данных впервые на русском языке рассмотрены следующие вопросы, связанные с регуляцией цикла «бодрствование–сон»: феноменология и дефиниции; анатомия, физиология и нейрохимия соответствующих мозговых систем; организация внутрисуточных «биологических часов» организма; взаимодействие циркадианных и гомеостатических механизмов; молекулярно-генетические механизмы; эволюция сна; депривация сна; сон и память; сон и гормоны; роль пептида DSIP в регуляции сна. Каждая глава представляет собой краткое введение в данную проблему, снабженное списком рекомендуемых англоязычных обзорных теоретических работ. В приложении приводятся шесть кратких очерков по истории сомнологии.

Книга предназначена для научных работников и преподавателей вузов и может быть использована в качестве учебного пособия для студентов и аспирантов, специализирующихся в области физиологии, психофизиологии и психоневрологии.

УДК 57
ББК 28.7

Первый тираж издания осуществлен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований по проекту № 11-04-07025

Научное издание

Ковальзон Владимир Матвеевич

ОСНОВЫ СОМНОЛОГИИ:
ФИЗИОЛОГИЯ И НЕЙРОХИМИЯ ЦИКЛА
«БОДРСТВОВАНИЕ–СОН»

Ведущий редактор канд. биол. наук *В. В. Гейдебрехт*
Художник *Н. А. Новак*
Технический редактор *Е. В. Денюкова*. Корректор *Л. М. Макарова*
Компьютерная верстка: *С. А. Янковая*

Подписано в печать 04.10.11. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 15. Тираж 600 экз. Заказ

Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний»
125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272, e-mail: binom@Lbz.ru, http://www.Lbz.ru

---

ISBN 978-5-9963-0601-5

Интерактивное оглавление

Введение

Сомнология (наука о сне) — бурно развивающаяся область нейронаук XXI века, имеющая исключительно важные фундаментальные и прикладные аспекты. Девизом сомнологии можно считать слова крупнейшего сомнолога второй половины XX века Мишеля Жуве (Франция): «Кто познает тайну сна — познает тайну мозга». Дело в том, что механизмы, поддерживающие организм в состоянии бодрствования и, соответственно, «зеркальные» им механизмы сна, являются «первичными» по отношению к прочим системам, обеспечивающим «высшие» функции мозга. Действительно, все эти функции — сенсорные и моторные, эмоции и мотивации, обучение и память, наконец, сознание и когнитивная деятельность человека — возможны только в том случае, если нормально работают механизмы восходящей активации мозга, т.е. бодрствования. При нарушении функционирования последних мозг погружается в состояние комы и ни поведение, ни сознание не могут быть реализованы.

С другой стороны, медицинской и научной общественностью уже осознано, что небольшие хронические нарушения сна и бодрствования, столь характерные для современного урбанизированного человечества, не только представляют достаточно серьезную опасность для здоровья, но и чреваты серьезными последствиями в производственной сфере, на транспорте и т.п. Они могут быть одной из важнейших причин (скрывающихся за термином «человеческий фактор») целого ряда инцидентов и катастроф, в числе которых западные источники называют аварии на атомных электростанциях Тримайл Айленд в США и в Чернобыле. Еще в 1988 г. специальная общественная комиссия США «Сон, катастрофы и социальная политика» пришла к выводу, что быт и характер производственной деятельности человека в условиях научно-технической революции (управление автомобилем, «общение» с компьютером и т.д.) диктуют необходимость строгого соблюдения требований гигиены сна, в то время как его образ жизни плохо согласуется с этими требованиями (залитые электрическим светом ночные города — так называемый «эффект Эдисона», постоянный шум, поздние передачи по телевидению и пр.).

Некачественный или недостаточный сон, нарушенный из-за сменной работы или каких-то других внешних причин, усиливает дневную сонливость и приводит к обширному спектру изменений всех нервных и нейроэндокринных функций, включая повышенный уровень гормонов стресса, когнитивные и обменные нарушения, снижение иммунитета, повышение риска онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Избыточная световая стимуляция и активность человека в ночное время — самые обычные причины нарушений циркадианного и сонного ритмов и его дальнейшей дестабилизации. Разобщение связи между местными осцилляторами в разных тканях, или между центральным осциллятором — супрахиазмальным ядром (СХЯ) и остальным организмом, могут лежать в основе нарушений нейроэндокринных и поведенческих ритмов, что проявляется в виде нарушений сна. Очень серьезные нарушения сна отмечаются как при психиатрических, так и нейродегенеративных заболеваниях. В настоящее время доказано, что расстройства циркадианного ритма и сна особенно характерны для пациентов с психиатрическими и неврологическими заболеваниями (Wulff et al., 2009).

Эти проблемы продолжают обостряться, что заставляет принимать срочные меры в промышленно передовых странах. В частности, в США по всей стране развернуто более 1500 центров по коррекции нарушений сна, в рамках Национального института здоровья (аналог Российской академии медицинских наук) создан специальный Институт по изучению сна, разработаны новые безлекарственные методы лечения и т.п. Одним из важнейших направлений является создание эффективных и безвредных лекарственных препаратов нового поколения.

Для решения всех этих проблем необходимым условием является изучение фундаментальных механизмов бодрствования и сна человека на всех уровнях: физиологическом, биохимическом, клеточном, молекулярно-генетическом. Настоящая книга написана с целью краткого подведения некоторых итогов экспериментальной сомнологии, какими они представляются в конце первого десятилетия XXI века, чтобы хоть отчасти заполнить пробел в существующей русскоязычной литературе.

Литература

Wulff K. et al. Sleep and circadian rhythm disturbances: multiple genes and multiple phenotypes // Current Opinion in Genetics & Development. 2009. V. 19. P. 237–246.

Глава 1
Феноменология и дефиниция сна

Поведение млекопитающих, включая человека, состоит из двух чередующихся периодов — активности и покоя. В период активности происходит обучение и реализация врожденных и приобретенных видов поведения, а в состоянии покоя организм может находиться в одном из трех следующих состояний: спокойного бодрствования, обычного (медленного или медленноволнового) и парадоксального (быстрого) сна (рис. 1.1). Для идентификации состояния визуального наблюдения обычно недостаточно — необходимо регистрировать как минимум три электрофизиологических параметра — электрическую активность коры большого мозга (ЭЭГ), глаз (ЭОГ) и мышц шеи (ЭМГ). ЭЭГ, ЭОГ и ЭМГ — это главные **«три источника»** получаемой сомнологами информации.

Цикл ночного сна — это полуторачасовой (у взрослого человека) период, за время которого спящий последовательно проходит *4 стадии*, начиная от дремоты (стадия 1) и заканчивая наиболее глубоким, так называемым «дельта-сном» (стадии 3 и 4), составляющие в сумме *фазу* обычного (медленного, медленноволнового) сна, которая затем резко сменяется *фазой* парадоксального (быстрого) сна. В фазе быстрого сна человек видит сны. После окончания фазы быстрого сна начинается новый цикл сна, либо человек

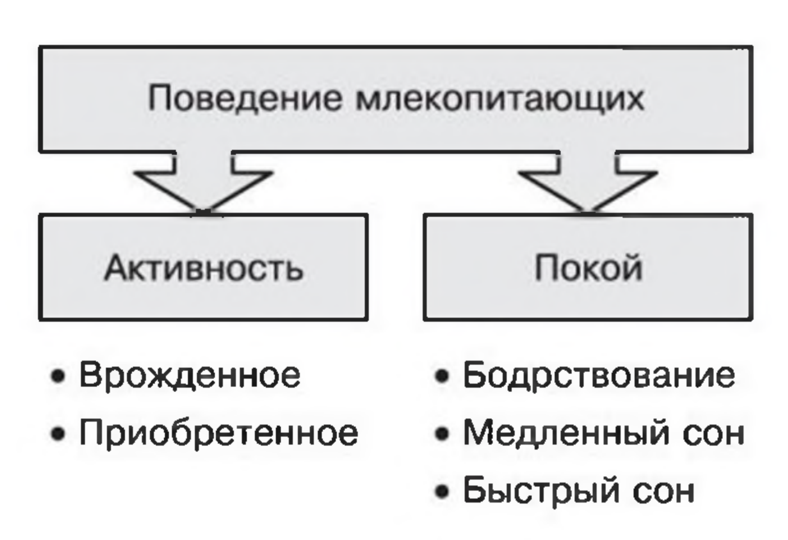


Рис. 1.1. Поведение млекопитающих (схема)

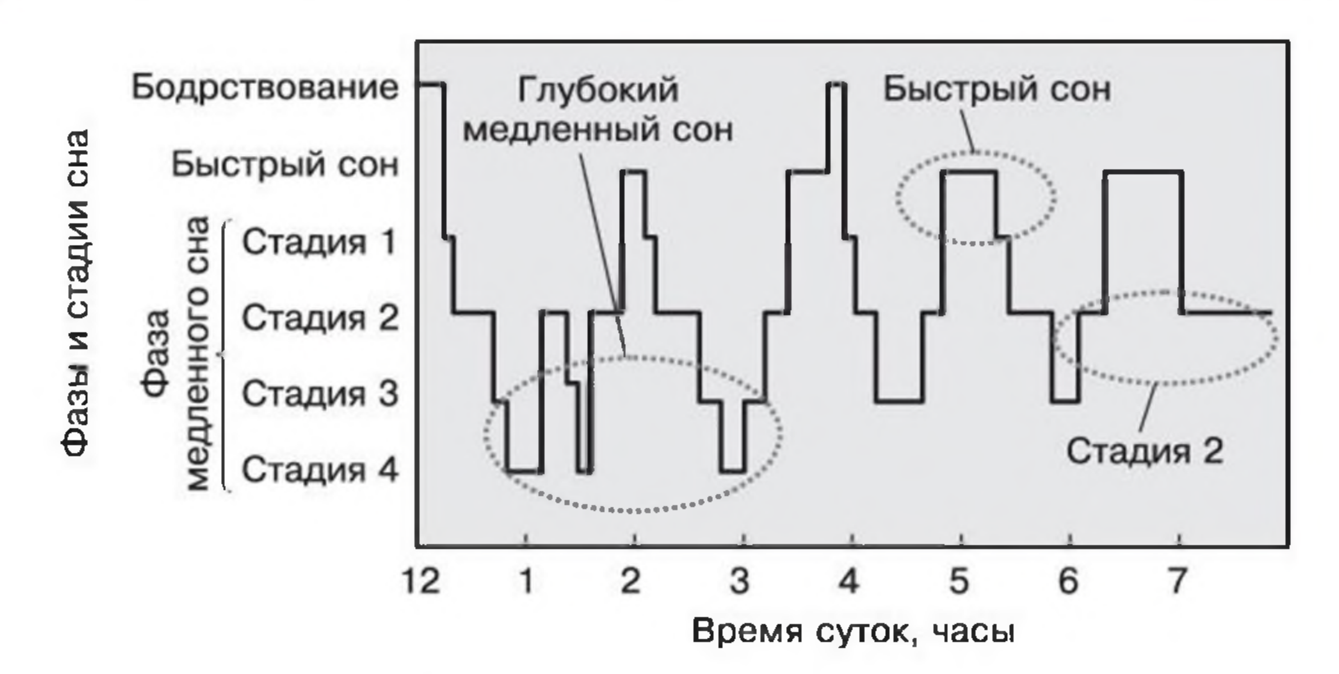


Рис. 1.2. Гипнограмма. Циклы, фазы и стадии ночного сна человека (см. цветную вклейку 1, рис. 1).

Рис. 1.3. Переход от спокойного бодрствования к стадии 1. На ЭЭГ отмечены и альфа-, и тета-ритм; на ЭОГ — быстрые движения глаз, переходящие в медленные; на ЭМГ — высокий мышечный тонус (см. цветную вклейку 1, рис. 2).

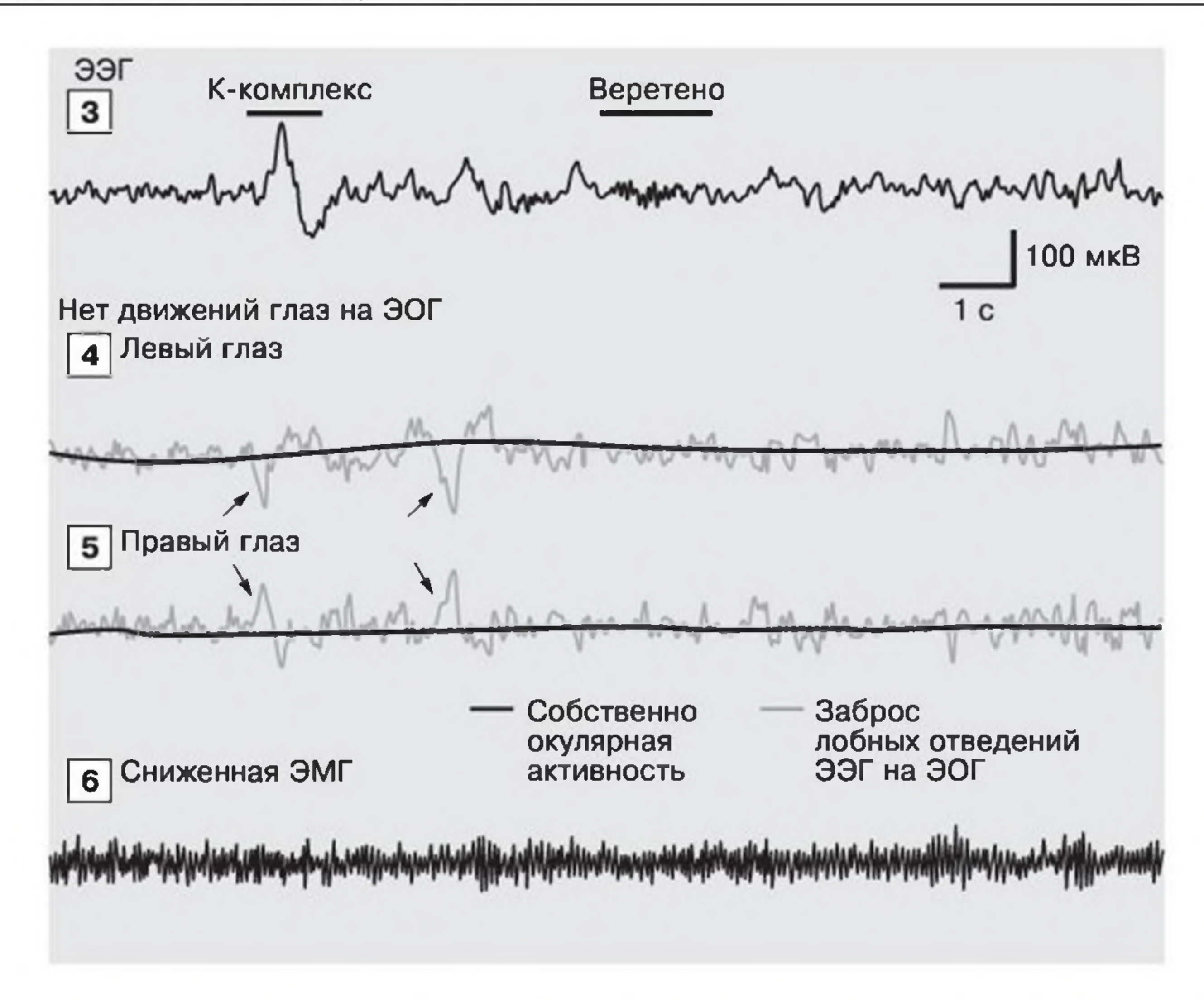


Рис. 1.4. Стадия 2. На ЭЭГ отмечены К-комплекс и веретено; на ЭОГ — проникновение ЭЭГ лобных отведений; на ЭМГ — пониженный мышечный тонус (см. цветную вклейку 1, рис. 3).

пробуждается. За ночь человек «проходит» через 4–6 циклов сна. Циклы сна неодинаковы по своей структуре: в первую половину ночи преобладает глубокий дельта-сон, а под утро — легкий сон (стадия 2) и фаза быстрого сна (рис. 1.2).

Каждая стадия фазы медленного сна и фаза быстрого сна имеют свои характерные электрографические черты, по которым их можно опознать у людей и животных. Так, бодрствование характеризуется низковольтной быстрой неорганизованной активностью, которая при расслаблении сменяется у некоторых людей альфа-ритмом 8–12 Гц; для стадии 1, переходной между бодрствованием и сном, характерны тета-волны в ЭЭГ — небольшие волны частотой 3–7 Гц (рис. 1.3); для стадии 2 — легкого, поверхностного сна — веретёна и К-комплексы (12–14 Гц, рис. 1.4, 1.5), для дельта-сна — глубокого сна — высоковольтные медленные (дельта) волны (0,5–2 Гц, рис. 1.6, 1.7). В быстром сне ЭЭГ мало отличается от бодрствования, хотя иногда видны небольшие пилообразные разря-

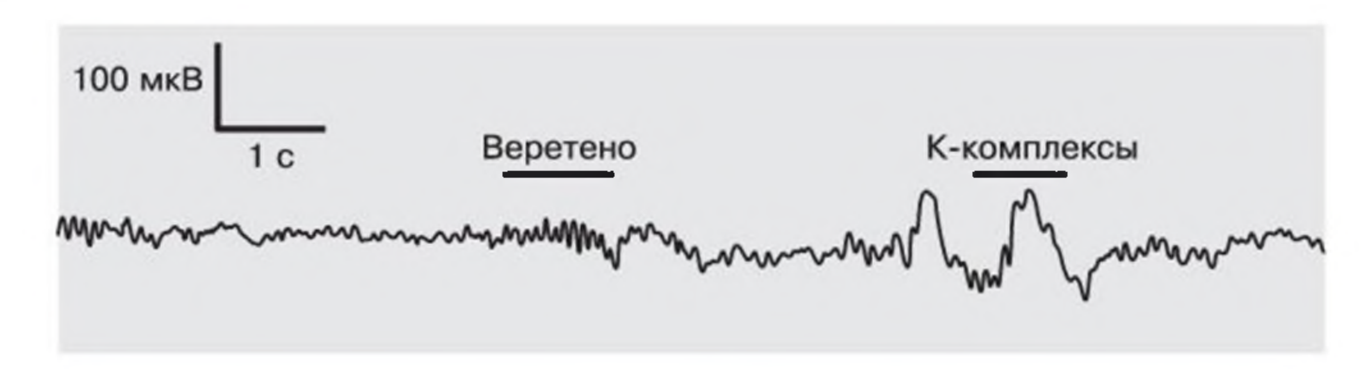


Рис. 1.5. Отдельно — ЭЭГ феномен. Веретено и К-комплексы в ЭЭГ ночного сна человека (см. цветную вклейку 1, рис. 4).

ды, которые в бодрствовании не присутствуют, и главное, при этом отмечается характерная активность в ЭОГ — быстрые движения глаз, которые никогда не встречаются в фазе медленного сна (поэтому быстрый сон называют еще сном с быстрыми движениями глаз), а также полное исчезновение активности в ЭМГ (рис. 1.8).

Так что такое сон? Для чего он нужен организму? Вопрос о функциональном назначении этого столь обыденного состояния

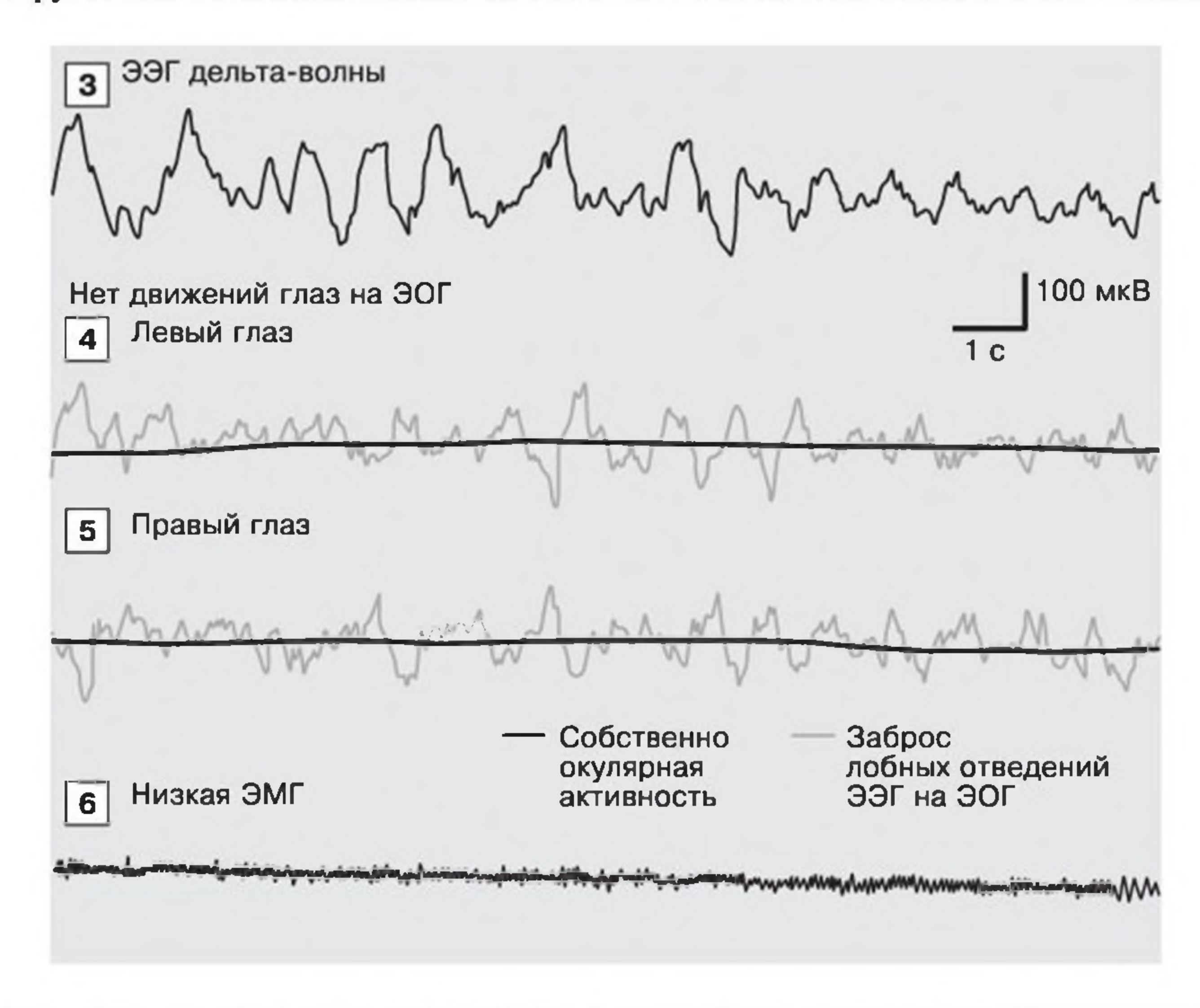


Рис. 1.6. Дельта-сон: стадии 3 и 4. На ЭОГ отмечено отсутствие движений глаз, на ЭМГ — низкий мышечный тонус (см. цветную вклейку 1, рис. 5).

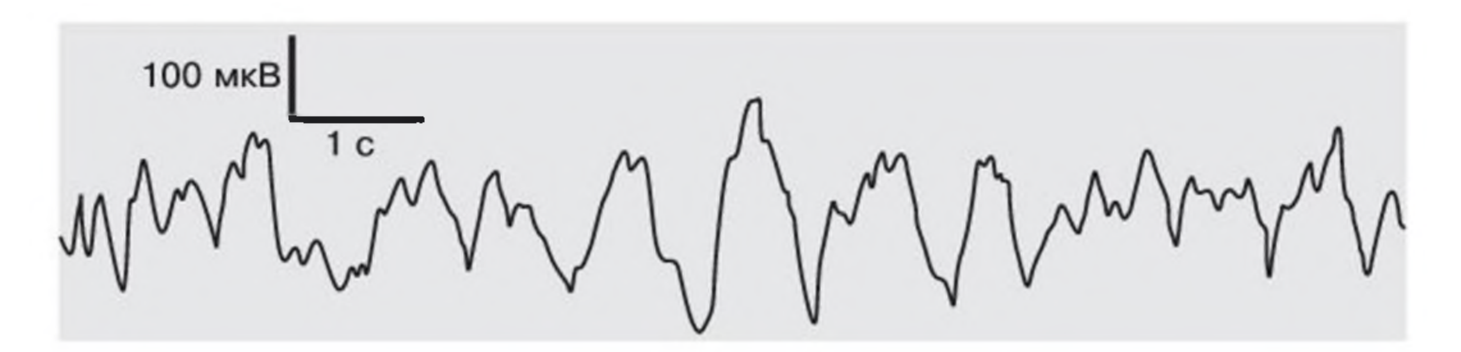


Рис. 1.7. Отдельно — ЭЭГ-феномен. Дельта-волны в ЭЭГ ночного сна человека (см. цветную вклейку 1, рис. 6).

кажется настолько наивным, что даже не требует раздумий для ответа: разумеется, для отдыха! Однако такой ответ порождает цепочку новых вопросов: что такое отдых? почему этот отдых столь продолжителен? почему он столь сложно организован? почему он приурочен к определенным периодам суток? почему для отдыха

3 ЭЭГ
ЭОГ вспышки быстрых движений глаз
(БДГ, отмечено стрелками)
100 мкВ
1 с
4 Правый глаз
5 Левый глаз
Собственно окулярная активность
Заброс лобных отведений ЭЭГ на ЭОГ
6 ЭМГ мышечная атония
Фазическая активность

Рис. 1.8. Быстрый сон. На ЭОГ отмечены вспышки быстрых движений глаз, на ЭМГ — отсутствие мышечного тонуса и фазическая активность (подергивания) (см. цветную вклейку 1, рис. 7).

недостаточно телесного покоя, а необходимо еще и выключение органов чувств, что, казалось бы, резко повышает уязвимость по отношению к неблагоприятным факторам среды? почему человек и другие теплокровные животные, у которых «постоянство внутренней среды является залогом свободной жизни» (Клод Бернар), вынуждены, подобно своим холоднокровным предкам, каждые сутки на несколько часов впадать в состояние неподвижности и ареактивности (Латаш, Ковальзон, 1975)?

На протяжении многих столетий сон рассматривался именно по этим внешним поведенческим проявлениям: как состояние покоя и пониженной реактивности. Такому подходу не смогло помешать даже формирование представлений о двух принципиально отличных как друг от друга, так и от бодрствования, состояний «внутри» естественного сна (медленной и быстрой фаз), произошедшее в конце 1950-х — начале 1960-х годов под влиянием главным образом работ В. Демента (США) и М. Жуве (Франция). До сих пор многие исследователи поддерживают идею обеспечения соматического отдыха как одну из функций медленного сна, быстрому сну отводятся «охранительные», «сторожевые» функции. Однако, начиная с последней четверти XX века, стало накапливаться все большее количество фактов первостепенной важности, которые не укладывались в эти и подобные им представления (Мухаметов, 1986; Ротенберг, 1982; Lyamin et al., 2008).

Одной из очевидных характеристик сна является неподвижность. Однако у теплокровных неподвижность сопровождает не только сон, но и целый ряд различных физиологических состояний. Например, многие животные часть времени суток проводят в состоянии спокойного бодрствования, внешне неотличимом от поведенческого сна. Например, каспийские тюлени на суше более половины суток пребывают в состоянии неподвижности с закрытыми глазами, а весь сон (включая дремоту) не превышает у них 15% времени. Северные морские котики на суше ⅔ времени находятся в состоянии полной неподвижности в типично сонных позах с закрытыми глазами, но только половина этого периода приходится на физиологический сон (Мухаметов, 1986; Lyamin et al., 2008). Кроме того, обездвиженность характерна и для торпидных состояний: гибернации, летнего и зимнего оцепенения (Пастухов, 1986). В то же время по крайней мере у одного вида млекопитающих — дельфина-азовки — сон протекает без всякого снижения двигательной активности: животное круглые сутки плавает в бас-

сейне в ту или другую сторону; на этом фоне может наблюдаться двусторонняя десинхронизация ЭЭГ (бодрствование), двусторонняя поверхностная синхронизация (легкий сон) и односторонняя дельта-синхронизация (глубокий сон дельфина) (Мухаметов. 1986; Lyamin et al., 2008). Эти примеры говорят о том, что, как сон не является синонимом соматического покоя, так и телесный отдых не является необходимым элементом физиологического сна.

Обратимся к клиническим наблюдениям. В. С. Ротенберг и В. И. Кобрин (1985) изучали сон у больных с гипо- и акинезией. Из-за атрофии мышечной системы эти больные в течение многих лет находились на искусственном дыхании в состоянии полной неподвижности. Однако никакой патологии сна у них не отмечалось: и дельта-сон, и быстрая фаза были хорошо выражены. Следовательно, у этих больных была полностью сохранена потребность в сне, хотя они вовсе не нуждались в соматическом «отдыхе».

Другой важной характеристикой сна является ареактивность, т. е. психическая заторможенность, отсутствие реакции на внешние стимулы. Но, во-первых, это — «апостериорный» признак сна, поскольку порог пробуждения можно определить, лишь разбудив животное или человека. Во-вторых, этот признак, так же как и неподвижность, не является достаточным, поскольку встречается и при других естественных состояниях, например при различных видах гибернации и оцепенения (Пастухов, 1986). Кроме того, пониженная реактивность характерна для целого ряда патологических состояний: фармакологического сна, наркоза, комы и пр.

Идентификация сна, его фаз и стадий производится на основе общепризнанных полиграфических критериев. Однако нет ни одного физиологического показателя, который можно было бы рассматривать, как достаточный для идентификации сна. Веретено и медленные волны дельта-сна, быстрые движения глаз и подергивания, характерные для быстрого сна, могут встречаться не только в условиях нормы, но и в патологии (Vertes, 1984). Под влиянием фармакологических препаратов также наблюдаются изменения в ЭЭГ, «имитирующие» определенные стадии сна. Даже совокупность отдельных признаков не всегда может оказаться достаточной для идентификации 30-секундного отрезка записи полиграммы, если неизвестно, что было *до* и *после* этого. Расхождение между поведением и ЭЭГ может отмечаться после более или менее длительных периодов депривации сна.

Какой же признак сна можно считать необходимым и достаточным условием? Вероятнее всего, таким признаком является

немонотонность, *ритмичность*. Ритмическое чередование совокупностей определенных феноменологических признаков (полиграфических картин) является, по-видимому, такой характеристикой сна, по которой его можно отличить от монотонных «сноподобных состояний». Соответственно, и критерием «нормальности» сна служит неизменность циклического чередования 1–4-й стадий медленного сна, завершающегося периодом быстрого сна. Такой подход позволяет дать новое определение сна. *Сон — это особое генетически детерминированное состояние организма гомеотермных (теплокровных) животных (млекопитающих и птиц), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий.*

Итак, *циклы*, т.е. периоды 90-минутного (у взрослого человека) диурнального (внутрисуточного) ритма, *фазы* медленного и быстрого сна и *стадии 1–4* медленного сна — это те **три составные части**, «три кита», на которых покоится здание современной сомнологии (см. рис. 1.2).

Литература

Латаш Л. П., Ковальзон В. М. Сравнительно-физиологическим подход к изучению функций сна // Ж. эвол. биохим. и физиол. 1975. Т. 11. С. 11–19.

Мухаметов Л. М. Сравнительная физиология сна млекопитающих // Физиология человека и животных. Т. 31. Механизмы сна (Итоги науки и техники). М., 1986. С. 111–177.

Пастухов Ю. Ф. Сон и обездвиженность // Физиология человека и животных. Т. 31. Механизмы сна (Итоги науки и техники). М., 1986. С. 59–110.

Lyamin O. I., Manger P. R., Ridgway S. H., Mukhametov L. M. et al. Cetacean sleep: An unusual form of mammalian sleep // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2008. V. 32. P. 1451– 1484.

Rotenberg V. S., Kobrin V. I. The structure of night sleep and cardiac rhythm in patients suffering for many years from hypo- and akinesia // Activ. nerv. sup. 1985. V. 27. P. 179–185.

Vertes R. P. Brainstem control of the events of REM sleep // Progr. Neurobiol. 1984. V. 22. P. 241–288.

Глава 2

Системные механизмы «бодрствования–сна»

В регуляции цикла «бодрствование–сон» на системном уровне принимают участие 4 группы механизмов головного мозга, каждая из которых имеет свою анатомию, физиологию, биохимию, эволюционную и онтогенетическую историю:

1) механизмы поддержания бодрствования;
2) механизмы медленного сна;
3) механизмы быстрого сна;
4) механизмы циркадианных и диурнальных ритмов (околосуточных и внутрисуточных «биологических часов» организма).

Все эти механизмы, тесно взаимодействуя друг с другом, обладают, тем не менее, значительной степенью автономии и могут быть рассмотрены по отдельности.

Механизмы поддержания бодрствования

Со времен открытия Моруцци и Мэгуном в конце 1940-х гг. ретикулярной формации ствола мозга стало ясно, что нормальное функционирование таламокортикальной системы мозга, обеспечивающее весь спектр сознательной деятельности человека, возможно только при наличии тонических мощных восходящих деполяризующих воздействий со стороны определенных подкорковых структур, называемых активирующими. Эти же структуры оказывают мощные *нисходящие* деполяризующие воздействия на мотонейроны спинного мозга, формируя фоновый мышечный тонус, без которого никакие произвольные движения невозможны. Тонус коры и мышечный тонус — ключевые факторы поведения и психических процессов, лежащие в основе всей управляющей деятельности центральной нервной системы.

Прямое изучение нейронов, вовлеченных в регуляцию «бодрствования–сна», проведенное во второй половине минувшего столетия, показало, что благодаря восходящей активации мембрана большинства кортикальных нейронов в бодрствовании деполяризована

на 5–15 мВ по сравнению с потенциалом покоя (–65/–70 мВ). Только в таком состоянии *тонической деполяризации* эти нейроны способны обрабатывать и отвечать на сигналы, приходящие к ним от других нервных клеток, как рецепторных, так и внутримозговых. Таких систем тонической деполяризации, или восходящей (а также нисходящей) активации мозга (их можно условно назвать «центрами бодрствования»), несколько — по-видимому, не менее десяти, расположены они на всех уровнях мозговой оси и выделяют различные химические медиаторы (рис. 2.1).

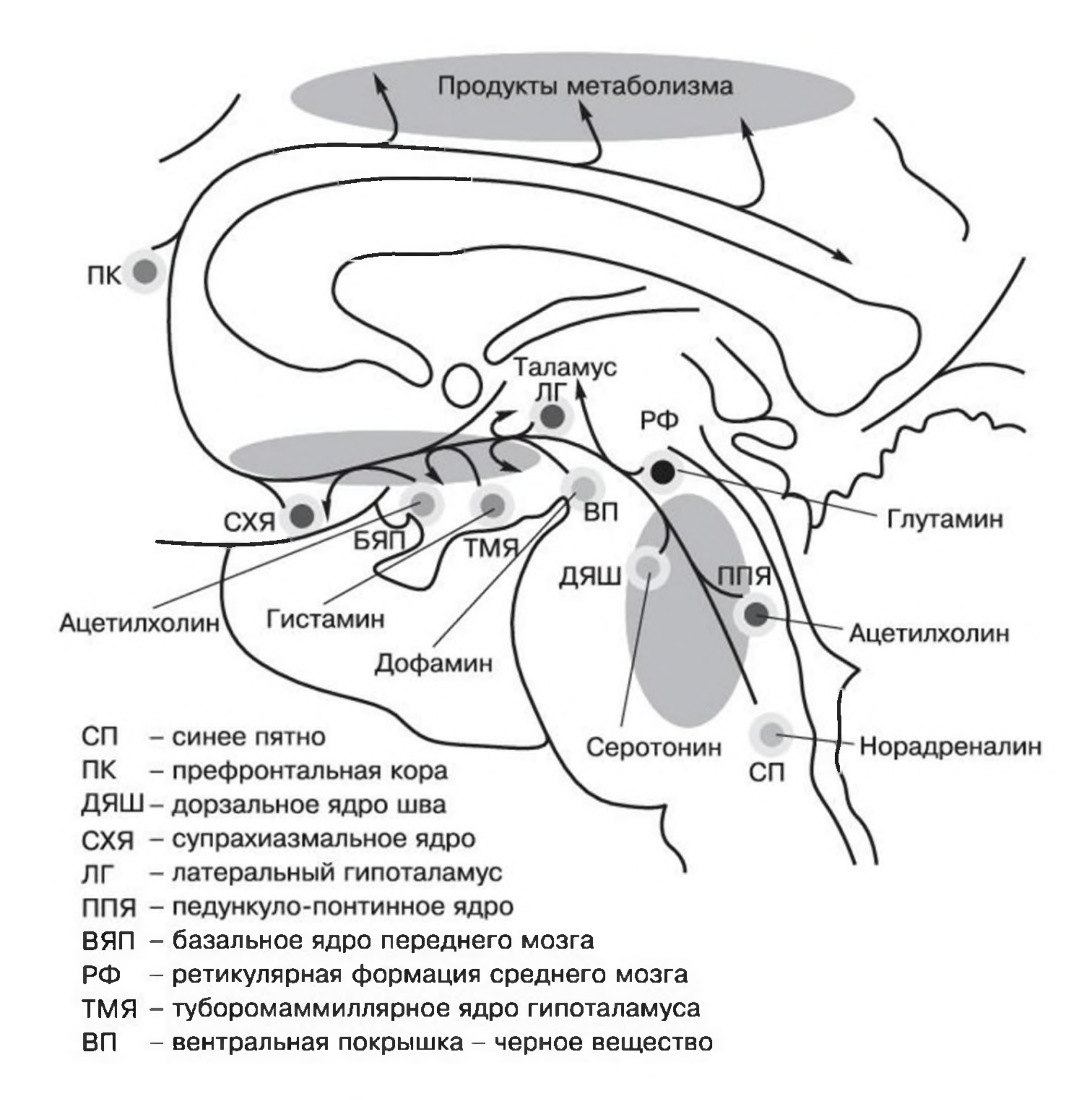


Рис. 2.1. «Центры бодрствования» в головном мозге человека (см. цветную вклейку 1, рис. 8).

Схематическое изображение сагиттального (вертикального продольного, по средней линии) среза мозга человека, на который нанесены области мозга и соответствующие нейропередатчики, а также пути, вовлеченные в генерацию и поддержание бодрствования. Восходящие к коре мозга проекции начинаются в холинергических клетках мозга (синтезирующих нейропередатчик ацетилхолин), расположенных в области ствола мозга, называемой педункуло-понтинным ядром покрышки моста (ППЯ), и направляются дорзально (вверх, по стрелке) в таламус, активируя таламо-кортикальную систему. Кроме этого проекции от холинергических клеток ППЯ проходят вентрально (нижние стрелки) к базальным ядрам переднего мозга (БЯП), где также находятся холинергические клетки, переключающие активирующие сигналы к коре. Восходящие аминергические проекции ствола имеют своим источником норадренергические клетки (синтезирующие нейропередатчик норадреналин), находящиеся в области синего пятна (СП), а также серотонинергические нейроны (синтезирующие нейропередатчик серотонин) в дорзальных ядрах шва (ДЯШ). Они направляются как дорзально к таламусу для активации таламо-кортикальной нейронной сети, так и вентрально к гипоталамусу и базальным ядрам переднего мозга для активации таламо-кортикальных и базало-кортикальных сетей. Имеются и прямые проекции от групп аминергических клеток к коре. Проекции от глутаматергических клеток ствола мозга (синтезирующих нейропередатчик глутамат) в ретикулярной формации среднего мозга (РФ) простираются дорзально к таламусу для активации таламо-кортикальной системы и вентрально в гипоталамус, активируя гипоталамо-кортикальную сеть. Проекции от дофаминергических клеток (синтезирующих нейропередатчик дофамин) в области вентральной покрышки среднего мозга и компактной части черного вещества (ВП) также достигают таламуса, гипоталамуса и базальных ядер переднего мозга, активируя таламо-кортикальные, гипоталамо- кортикальные и базало-кортикальные нейронные сети. Эти дофаминергические клетки также имеют прямые проекции в кору. Гистаминергические клетки (синтезирующие нейропередатчик гистамин) в туберомаммиллярных ядрах заднего гипоталамуса (ТМЯ) и холинергические клетки в базальных ядрах переднего мозга (БЯП) проецируются непосредственно в кору. Активация клеток супрахиазмальных ядер (СХЯ), содержащих два типа нейронов, выделяющих глутамат и выделяющих нейропептид Y, так же как активация клеток латерального гипоталамуса (ЛГ), синтезирующих пептид гипокретин/орексин, и клеток медиальной префронтальной коры (ПК), выделяющих глутамат, может также непосредственно активировать обширные области коры мозга. Активация этих областей мозга вызывает прямо или косвенно (через

таламо-кортикальные, гипоталамо-кортикальные и/или базалокортикальные восходящие пути) активацию коры, а также глобальную активацию всего мозга, необходимую для запуска и поддержания состояния поведенческого бодрствования. В то же время еще недостаточно изучено, что происходит в мозге при различных изменениях *внутри* состояния бодрствования. Вероятно, эти изменения происходят за счет разного уровня активации различных вышеприведенных «центров бодрствования». Синтез и накопление мозговых метаболитов (продуктов метаболизма) прямо пропорциональны интенсивности и длительности активации тех или иных «центров бодрствования» и общей активации всего мозга.
Источник: Datta, MacLean, 2007.

Центры бодрствования на уровне ромбовидного мозга:

- нейроны синего пятна (locus coeruleus, LC), выделяющие норадреналин (norepinephrin, NE);
- нейроны педункулопонтинной и латеродорзальной покрышки моста (laterodorsal/pedunculopontin tegmentum, LDT/PPT), выделяющие ацетилхолин (Ach);
- нейроны дорзальных ядер шва (dorsal raphe nuclei, RN), выделяющие серотонин (5-hydroxytriptamin, 5-HT).

На уровне среднего мозга:

- нейроны ретикулярной формации (mesencephalic reticular formation, MRF), выделяющие глутаминовую кислоту (глутамат, Glu);
- нейроны вентральной покрышки и компактной части черного вещества (ventral tegmentum area/substancia nigra pars compacta, VTA/SNc), выделяющие дофамин (DA).

На уровне межуточного мозга:

- нейроны туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса (posterior hypothalamic tuberomammillar nuclei, PH-TMN), выделяющие гистамин (HA);
- нейроны срединного гипоталамуса (LH), выделяющие пептиды гипокретин/орексин (Orx) и меланин-концентрирующий гормон (MCH);
- нейроны супрахиазмального ядра (suprachiasmatic nucleus, SCN), выделяющие глутамат и нейропептид-тирозин (NPY).

На уровне переднего мозга:

- нейроны базальной области (basal forebrain, BF), выделяющие ацетихолин;
- нейроны медиальной префронтальной коры (medial prefrontal cortex, mPFC), выделяющие глутамат.

Активность всех этих медиаторов модулируется многочисленными пептидами, с которыми они солокализуются в одних и тех же везикулах. У человека нарушение деятельности любой из этих систем, по-видимому, не может быть скомпенсировано за счет других; наиболее критичными являются системы активации, расположенные на уровне ростральной части среднего мозга, латерального гипоталамуса и базальной области переднего мозга. Разрушения в этих отделах мозга в ряде случаев несовместимы с сознанием и приводят к коме.

Активирующие системы оказывают восходящие влияния на вышерасположенные отделы головного мозга (формирующие «тонус коры») и нисходящие — на спинной мозг (формирующие мышечный тонус). Под воздействием восходящей активации нейроны коры большого мозга — субстрата высших психических функций человека — переходят в состояние так называемой «тонической деполяризации», сдвигая свой мембранный заряд на несколько милливольт в электропозитивном направлении — от потенциала покоя (–70 мВ) ближе к порогу потенциала действия (–55 мВ). Только в таком состоянии эти нейроны способны адекватно функционировать, воспринимая импульсы от других нейронов, обрабатывая их и направляя третьим клеткам. И только при таком функционировании нейронов коры мозга животные могут совершать целенаправленные поведенческие акты, а человек — свободно мыслить.

Возникая в глубинах мозга, активирующие импульсы устремляются к коре двумя мощными потоками (рис. 2.2); один из них (дорзальный) доходит до таламуса и прерывается на так называемых неспецифических его ядрах (интраламинарные и ядра средней линии). Непосредственного выхода на кору эта система не имеет. Этот поток представлен импульсами большей части холинергических и глутаматергических нейронов ретикулярной формации ствола. Из таламуса на кору проецируется таламо-кортикальная система, медиатором которой является глутамат.

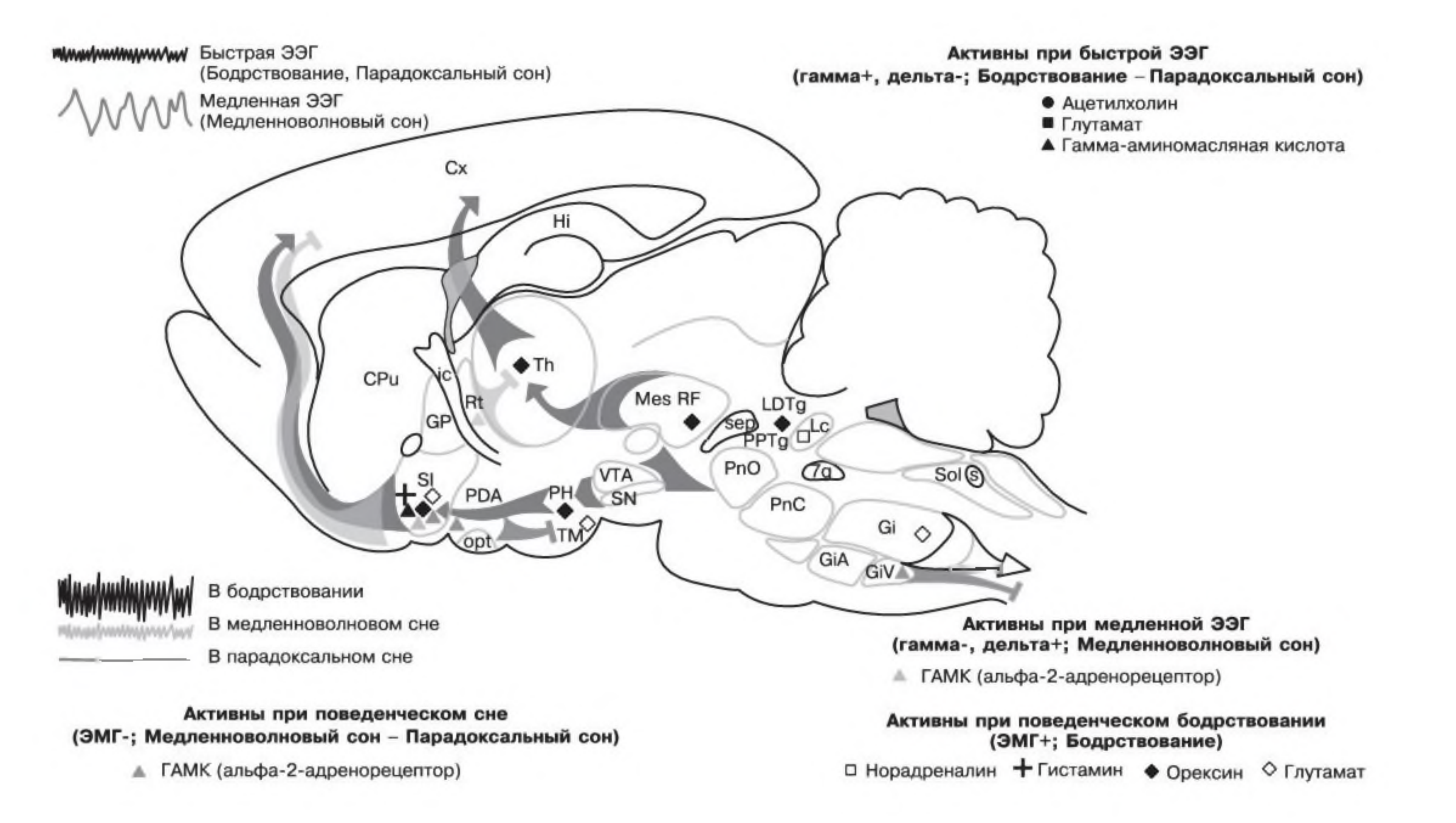

Быстрая ЭЭГ
(Бодрствование, Парадоксальный сон)
Медленная ЭЭГ
(Медленноволновый сон)
Активны при быстрой ЭЭГ
(гамма+, дельта-; Бодрствование – Парадоксальный сон)
Ацетилхолин
Глутамат
Гамма-аминомасляная кислота
Cx
Hi
CPu
ic
Th
Rt
GP
Mes RF
LDTg
sep
Lc
PPTg
PnO
7g
Sol
S
SI
PDA
PH
VTA
SN
PnC
Gi
TM
opt
GiA
GiV
В бодрствовании
В медленноволновом сне
В парадоксальном сне
Активны при медленной ЭЭГ
(гамма-, дельта+; Медленноволновый сон)
ГАМК (альфа-2-адренорецептор)
Активны при поведенческом сне
(ЭМГ-; Медленноволновый сон – Парадоксальный сон)
ГАМК (альфа-2-адренорецептор)
Активны при поведенческом бодрствовании
(ЭМГ+; Бодрствование)
Норадреналин
Гистамин
Орексин
Глутамат

Рис. 2.2. Активирующие и тормозные пути.
Сокращения: 7g — ядро 7-го нерва; ac — передняя комиссура; CPu — подушка хвостатого ядра; Cx — кора; EEG — электроэнцефалограмма; EMG — электромиограмма; Gi — гигантоклеточное ядро ретикулярной формации; GiA — гигантоклеточная область ретикулярной формации; GiV — гигантоклеточная вентральная область ретикулярной формации; GP — бледный шар; Hi — гиппокамп; ic — внутренняя капсула; LDTg — латеродорзальное ядро покрышки; Mes RF — ретикулярная формация среднего мозга; opt — зрительный тракт; PH — задний гипоталамус; PnC — понтинная каудальная часть ретикулярной формации; PnO — понтинная оральная часть ретикулярной формации; POA — преоптическая область; PPTg — педункулопонтинное ядро покрышки; Rt — ретикулярное ядро таламуса; s — одиночный пучок; scp — верхняя ножка мозжечка; SI — безымянная субстанция; SN — черная субстанция; Sol — ядро одиночного пучка; Th — зрительный бугор; TM — туберомаммиллярные ядра; VTA — вентральная область покрышки (см. цветную вклейку 1, рис. 9).
Источник: Jones, 2005.

Изображение парасагиттального среза мозга крысы с нанесенными на нем местами скоплений нейронов, их нейрохимическими передатчиками и проводящими путями, оказывающими влияние на кортикальную активность или поведение в цикле «бодрствование–сон». Бодрствование (W) характеризуется быстрой гамма-активностью на кортикальной ЭЭГ (*вверху слева*) и высоким постуральным мышечным тонусом на ЭМГ мышц шеи (*внизу справа*). Медленный сон (SWS) характеризуется медленными дельта-волнами на ЭЭГ (*вверху слева*) и низким тонусом на ЭМГ (*внизу справа*). Быстрый сон (PS) характеризуется быстрой (гамма) ЭЭГ (*вверху слева*) и атонией на ЭМГ (*внизу справа*). Нейроны, активные в бодрствовании (бледно-розовые значки), дают либо восходящие проекции к коре, стимулируя быструю кортикальную активность, либо нисходящие проекции в спинной мозг, стимулируя постуральный мышечный тонус и поведенческое бодрствование. Нейроны с преимущественно восходящими проекциями разряжаются синхронно с быстрой ЭЭГ активностью (гамма+) и прекращают свои разряды при дельта-активности (дельта-), так что они активны и в бодрствовании (W), и в быстром сне (PS, бледно-розовые закрашенные значки). Эти нейроны включают: ацетилхолин-содержащие (ACh), глутамат-содержащие (Glu) и часть ГАМК-содержащих (GABA). Нейроны, имеющие либо более диффузные, либо нисходящие проекции, разряжаются при поведенческом бодрствовании и ЭМГ активности (EMG+) и прекращают активность при мышечной атонии, так что они активны в бодрствовании (W) и молчат в быстром сне (PS, бледно-

розовые незакрашенные значки). К таким нейронам относятся норадреналин-содержащие (NA), гистамин-содержащие (H), орексин-содержащие (Orx) и еще некоторые, содержащие, предположительно, глутамат (Glu). К нейронам, активным во сне (синие и зеленые значки), относятся клетки с восходящими проекциями к коре, подавляющие быструю кортикальную активность, а также клетки с нисходящими проекциями к стволу и спинному мозгу, снижающие поведенческое пробуждение и мышечный тонус. Нейроны, проецирующиеся в кору, разряжаются во время медленной ЭЭГ активности (гамма–/дельта+) во время медленного сна (синие треугольники). Это часть ГАМК-содержащих нейронов в базальной области переднего мозга и преоптической области, несущих α_2-адренорецепторы и тормозящихся норадреналином. Показаны также ГАМК-содержащие нейроны в ретикулярном ядре таламуса, которые разряжаются пачками во время сонных веретен и медленных волн, тормозя и ритмизируя вспышки таламокортикальных релейных клеток. В базальных ядрах переднего мозга и преоптической области находятся нейроны, содержащие, предположительно, ГАМК, с нисходящими проекциями и α_2-адренорецепторами, которые увеличивают частоту разрядов при снижении мышечного тонуса (EMG-) при медленном и быстром сне (зеленые значки). Также показаны ГАМК-содержащие (и/или глицин-содержащие) нейроны в вентральной части продолговатого мозга, проецирующиеся непосредственно в спинной мозг, где они могут тормозить мотонейроны шейного и других отделов во сне.

Другой поток (вентральный) анатомически состоит в основном из аксонов сравнительно немногочисленных аминергических нейронов мозга; эти аксоны входят в состав медиального переднемозгового пучка. Однако меньшая часть холинергических и глутаматергических нейронов ретикулярной формации ствола также вносит свой вклад в эту систему. Этот проводящий путь идет в обход таламуса, проходит через латеральный гипоталамус и базальные отделы переднего мозга, где часть аксонов проецируется на холинергические клетки. Однако примерно половина аксонов достигает коры, где аминергические нейроны образуют разветвленные диффузные проекции (в частности, аксоны норадренергических нейронов синего пятна имеют сотни тысяч ветвлений каждый, а аксоны серотонинергических нейронов шва — до миллиона), непосредственно участвуя в кортикальной иннервации.

Электрографически активация коры мозга проявляется в подавлении всех медленных ритмов в ЭЭГ, усилении мощности

ритмов β-диапазона (15–30 Гц) и синхронизации высокочастотных ритмов γ-диапазона (30–60 Гц). При этом повышается мышечный тонус, возникает симпатотония. Психологически возникает состояние алертности — готовности организма к действию. Имеются некоторые данные, хотя весьма противоречивые и неполные, о некоторой специфике «вклада» каждой из активирующих систем в поддержание бодрствования. Так, холинергическая и глутаматергическая системы в наибольшей степени связаны с электрографическими и поведенческими проявлениями пробуждения. Норадренергическая система — с изменениями мышечного тонуса и позными реакциями. Серотонинергическая — с состоянием перехода от бодрствования ко сну. Гистаминергическая — с общим управлением поведения и памятью. Дофаминергическая — с сильными эмоциями и стрессом и т. д. Таким образом, высокая сложность и даже кажущаяся избыточность организации активирующих систем мозга, видимо, с одной стороны, является неким фактором надежности (у грызунов и хищных, но не у приматов!), а с другой — отражает всю ту сложность поведенческих задач, которые решает мозг млекопитающих во время бодрствования. Детали строения и функционирования этих систем подробно изложены в ряде недавних обзоров (см. библиографию в конце главы).

Механизмы медленного сна

Казалось логичным предположить, что если в мозге есть «центры бодрствования», то должен быть, по крайней мере, один «центр сна», споры о котором велись еще со времен И. П. Павлова. Лишь в середине 90-х годов минувшего века после долгих безуспешных попыток такой центр сна в мозге крыс был, наконец, найден с помощью гистохимической методики выявления активности «немедленных ранних генов» (c-fos) (рис. 2.3).

Оказалось, что система поддержания бодрствования (активации коры) организована таким образом, что в нее «встроен» механизм обратной связи, представляющий собой особые длинноаксонные нейроны, функцией которых является торможение активирующих нейронов, и которые сами тормозятся этими нейронами. Основное скопление таких тормозных нейронов отмечено в вентролатеральной и срединной частях преоптической области переднего гипоталамуса, а также в базальных ядрах переднего мозга (переднегипоталамическая/преоптическая область, anterior hypothalamus/preoptic area, AH/POA; вентролатеральная преоптичес-

кая область, ventro-lateral preoptic area, VLPO; срединная преоптическая область, median preoptic area, MPO или MnPO; базальная область переднего мозга, basal forebrain, BF). Общим для них является выделение одного и того же химического посредника — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), главного тормозного вещества мозга. В «центре сна» VLPO/MPO ГАМК солокализуется с тормозным пептидом галанином (Gal), усиливающим и пролонгирующим ее действие. Ядро VLPO состоит из плотной центральной части (cVLPO) и более диффузной периферической (eVLPO), причем обе части выполняют различные функции. При специфических разрушениях этих нейронов в экспериментальных условиях суточное количество медленного и быстрого сна снижается более чем в 2 раза, но полностью сон не исчезает (см. далее). При разрушении центральной части, имеющей значительные проекции в гистаминергическую туберомаммиллярную область заднего гипоталамуса, страдает в основном медленный сон, а при разрушении периферической, иннервирующей в большей степени серотонинергические нейроны ядер шва и норадренергические клетки синего пятна — быстрый.

Аксоны норадренергических и серотонинергических нейронов ствола имеют окончания на ГАМК-ергических нейронах VLPO и обладают способностью тормозить их. Гистаминергических рецепторов на клетках VLPO нет, но туберомаммиллярные нейроны содержат ГАМК и тормозные нейропептиды — галанин и эндоморфин. В свою очередь, аксоны нейронов VLPO оканчиваются на нейронах всех активирующих систем мозга, перечисленных выше, и тормозят их деятельность. Стоит только активирующим нейронам по каким-то причинам ослабить свою активность, как включаются тормозные нейроны и ослабляют ее еще более. Вдобавок включаются ГАМК-ергические тормозные короткоаксонные интернейроны 1-го и 2-го слоев коры (layer I/II cortex), а также (предположительно) нейроны ядра одиночного пучка (solitary nucleus), начинается и углубляется медленный сон (рис. 2.3).

Процесс развивается в течение некоторого времени, пока не срабатывает локализованный в гипоталамусе «триггер» (см. далее), и вся система перебрасывается в другое состояние — либо бодрствования, либо быстрого сна. Объективным отражением этого процесса является хорошо известная смена картин (стадий 1–4 медленного сна) в электрической активности головного мозга по ходу 90-минутного цикла сна человека.

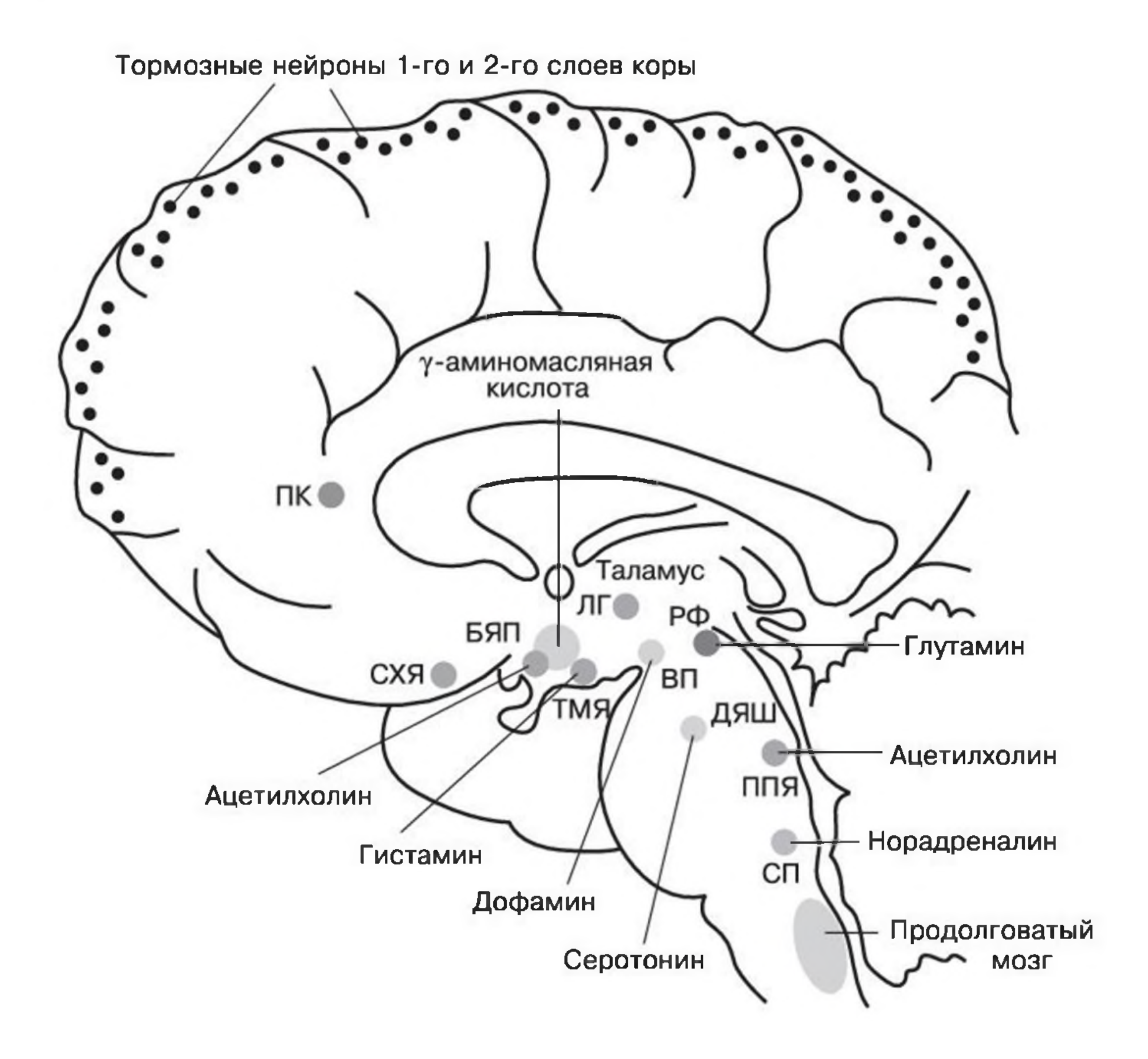


Рис. 2.3. «Центр сна» в головном мозге человека. Сон начинается с того, что представленные на предыдущем рисунке «центры бодрствования» ослабляют свою активность, из-за чего находящиеся в переднем гипоталамусе и преоптической области тормозные нейроны, синтезирующие гамма-аминомасляную кислоту и пептид галанин, включаются и запускают состояние медленного сна. Далее эти тормозные нейроны, активируясь, тормозят «центры бодрствования» (сокращения — см. предыдущий рисунок). Их нейронная активность ослабляется, и сон продолжается. Кроме этого дополнительно включаются тормозные ГАМК-ергические нейроны 1-го и 2-го слоев коры, а также нейроны одиночного ядра в продолговатом мозге, поддерживая и углубляя состояние медленного сна (см. цветную вклейку 1, рис. 10).

Источник: Datta, MacLean, 2007.

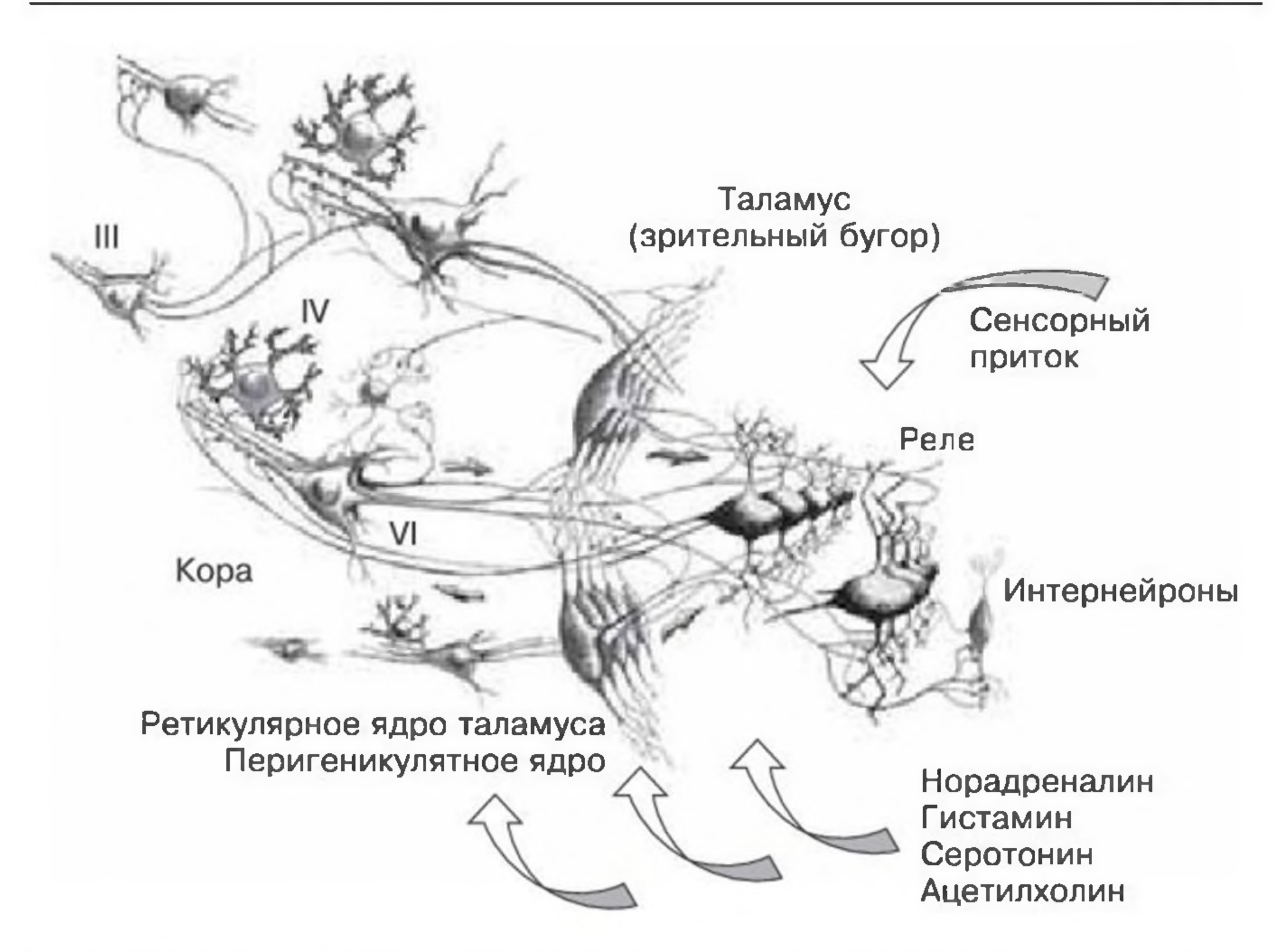


Рис. 2.4. Таламо-кортикальные нейрональные цепочки и системы восходящей активации ствола, гипоталамуса и базальной области переднего мозга (красно-желтые стрелки снизу), вовлеченные в генерацию и регуляцию ритмов бодрствования и сна на ЭЭГ. III, IV и VI — слои коры. ГАМК-ергические нейроны отмечены красным (автор рис. Thiery Bal, см. цветную вклейку 1, рис. 11).

Источник: Borbely, 2000.

Нейроны VLPO, содержащие галанин, идентифицированы в мозге самых разных животных: ночных грызунов (мыши, крысы), дневных грызунов (южноамериканский дегу), ночных хищных (кошки), дневных и ночных обезьян и человека. Однако активность этих нейронов у *приматов* в цикле «бодрствование–сон» пока не исследована. Интересно, что крысы со специфическими разрушениями нейронов в области VLPO, демонстрирующие двукратное снижение представленности сна и трехкратное снижение дельта-индекса ЭЭГ, могут *переходить* из бодрствования в медленный сон, но не могут его *поддерживать*. Очевидно, тормозная система VLPO нужна главным образом для того, чтобы удерживать «центры бодрствования» в «выключенном» состоянии. Какие системы ответственны за сам процесс засыпания —

остается неизвестным, хотя важная роль серотонинергических нейронов в этом процессе не вызывает сомнения.

В свою очередь, таламокортикальная система в головном мозге млекопитающих устроена так, что при прекращении активирующего притока вследствие включения тормозной системы VLPO она спонтанно переходит в состоянии своеобразной «функциональной изоляции», блокируя сигналы, поступающие от органов чувств, и ничего не подавая на выход (рис. 2.4). Прекращение разрядов холинергических клеток покрышки моста PPT/LDT (главного источника активации таламокортикальных нейронов), возникающее при переходе от бодрствования ко сну, приводит к гиперполяризации этих нейронов под воздействием сильных тормозных импульсов. Последние исходят из ГАМК-ергических клеток ретикулярного таламического ядра. Эти события приводят к двум важнейшим последствиям: 1) блокаде передачи зрительных и слуховых импульсов — на кору; 2) циркуляции импульсов по множеству трехнейронных цепочек: таламокортикальные нейроны — корковые нейроны — ретикулярные таламические нейроны, что является нейрофизиологической основой таких ЭЭГ-характеристик медленного сна, как дельта- и сигма-активность (медленные волны и веретена) и К-комплексы (рис. 2.5). Таким образом, таламус играет критическую роль в системе восходящей активации, «открывая ворота» для потока сенсорной информации к коре во время бодрствования и «закрывая» их во время сна.

Что касается ГАМК-ергических нейронов срединного преоптического ядра (MPO, MnPO), которые, подобно клеткам VLPO, также активны во сне, то они, проецируясь в паравентрикулярное и дорзомедиальное ядра гипоталамуса (PVH/DMH) и бледные ядра шва (raphe pallidus) задних отделов продолговатого мозга, вероятно, играют важную роль в терморегуляции. Ведь регуляция температуры тела, как известно, тесно связана с поведенческими состояниями. Показано, что эти нейроны вызывают торможение нейронов «центра бодрствования» (вероятно, орексин-содержащих) и возбуждение — «центра сна» в латеральном гипоталамусе (возможно, МКГ-содержащих, см. след. главу).

Если с точки зрения нейронной активности бодрствование можно описать как состояние тонической деполяризации, то медленный сон является состоянием *тонической гиперполяризации*. При этом направления перемещения основных ионных потоков,

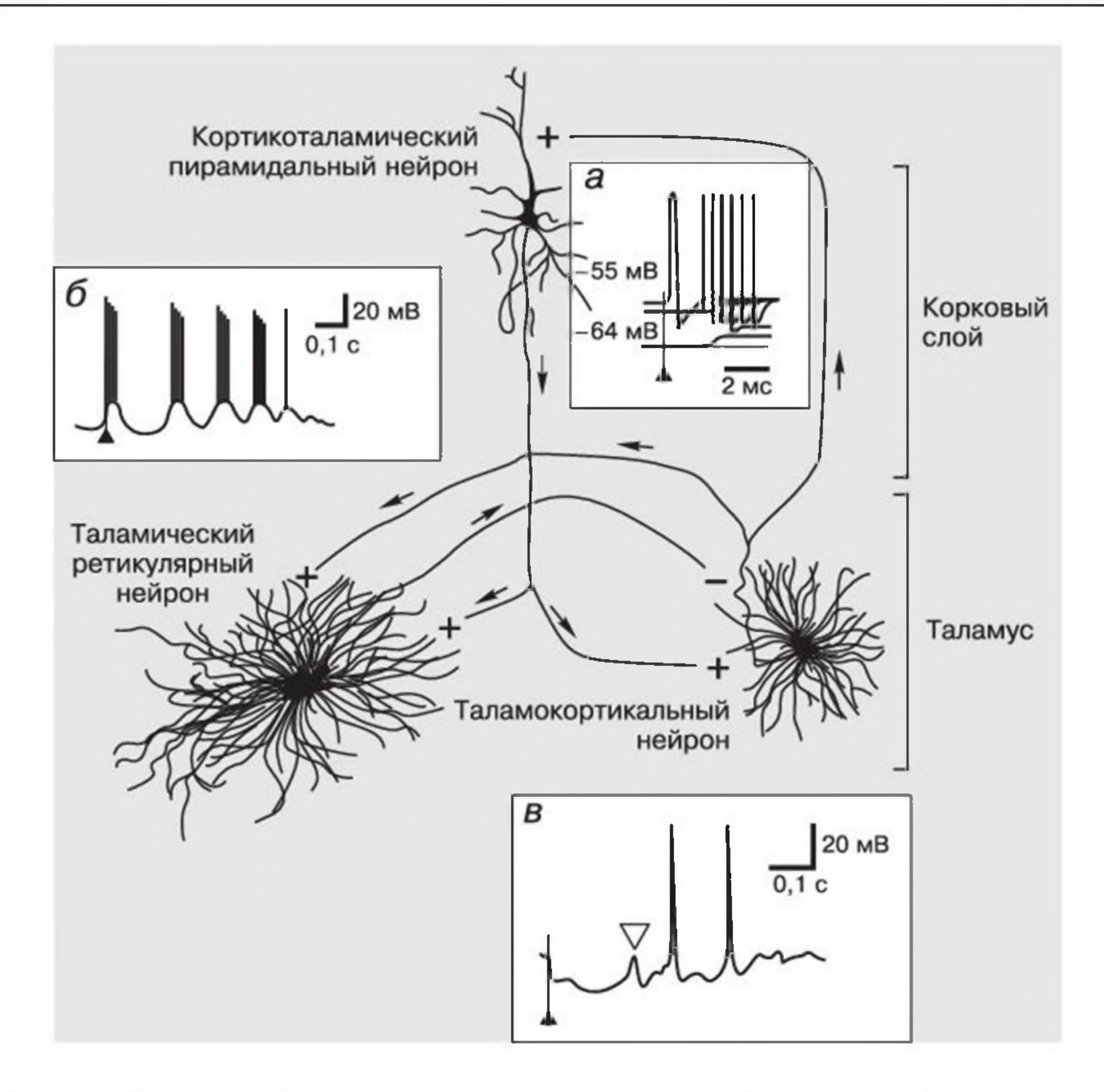


Рис. 2.5. Трехнейронная рефлекторная дуга Стериаде. Петля таламо-кортикальной нейронной сети, вовлеченной в генерацию когерентных низкочастотных осцилляций, характерных для медленного сна. Показаны три типа нейронов, записанных внутриклеточно и помеченных у наркотизированной кошки; примеры их ответов на стимуляцию показаны на фрагментах *а–в*. *а* — ответ кортикоталамического нейрона на стимуляцию таламуса, типичный для нейрона возвратной петли, с антидромным (*а*) и ортодромным (*о*) потенциалами действия. В ответ на стимуляцию коры таламический ретикулярный нейрон (*б*) дает вспышку высокочастотных потенциалов действия, вслед за которой возникают ритмические вспышки потенциалов действия с частотой 7–10 Гц, характерной для спектра сонных веретен; таламокортикальный нейрон (*в*) выдает гиперполяризационную веретенообразную волну. Треугольником на *в* отмечены низкопороговые Са++ спайки. Стрелки показывают направления передачи по аксонам; жирные стрелки — артефакты стимуляции.

Источник: Borbely, 2000.

формирующих потенциал мембраны нейрона и участвующих в проведении нервного импульса по аксону (катионов Na^{++}, K^{+}, Ca^{++}, анионов Cl^{-}), а также важнейших макромолекул — из клетки во внеклеточную жидкость и обратно — меняются на противоположные[1].

Прямая регистрация одиночной активности нейронов мозга в экспериментах на лабораторных животных показала, что если в бодрствовании, в состоянии тонической деполяризации, характер разрядов таламо-кортикальных клеток высоко индивидуализирован, то по мере углубления сна и нарастания синхронизированной активности в ЭЭГ (σ- и δ-ритмы, К-комплексы) он коренным образом изменяется: доминируют все более мощные тормозные постсинаптические потенциалы (ТПСП), перемежающиеся периодами экзальтации — высокочастотных вспышек нейронных разрядов; такой рисунок нейронной активности называется «пачка-пауза». Активность нейронов становится менее индивидуализированной, более «хоровой»; в целом, условия для переработки информации в мозге, причем не только той, что поступает от органов чувств, но и той, что хранится в памяти, резко ухудшаются. Однако средняя частота импульсации корковых и таламических нейронов не снижается, а у ГАМК-ергических нейронов она даже значительно повышается. Что касается нейронов активирующих систем, то их разряды прогрессивно урежаются. Эти нейрофизиологические феномены хорошо коррелируют с известными данными о нарастании «ритмов сна» в ЭЭГ (веретена, К-комплексы, медленные волны) и постепенном торможении психической активности по мере углубления медленного сна у человека.

Несмотря на колоссальный прогресс в деле постижения нейронных механизмов регуляции цикла «бодрствование–сон», природа гомеостатической «потребности во сне», постепенно нарастающей в ходе бодрствования (см. гл. 6), остается по-прежнему

[1] Внутриклеточная регистрация активности нейронов коры мозга, проведенная в последние годы, не подтвердила вполне гипотезы М. Стериаде о тонической гиперполяризации мембраны в период медленного сна. Вместо этого обнаружена, скорее, резкая смена предельной гиперполяризации (–75 — –90 мВ) и предельной деполяризации (–61 мВ) в ритме дельта-волн, создающая впечатление своего рода электрической «прокачки», «продувки», «прочистки» мириадов ионных канальцев во время медленного сна (см.: Nir Y., Tononi G. Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology // Trends in Cognitive Sciences. 2010. V. 14. № 2. P. 88–100).

загадочной. В последние годы внимание исследователей в этой связи привлечено еще к одной эволюционно древней тормозной системе в головном мозге, использующей в качестве химического посредника пуриновый нуклеозид аденозин. Аденозин образуется в мозге при расщеплении АМФ в ходе обычного энергетического обмена клеток (АТФ $\rightarrow$ АДФ $\rightarrow$ АМФ $\rightarrow$ аденозин, и выделяется из мембраны клеточных стенок нейронов и глии, а не из синаптических щелей, и потому не может быть назван медиатором в прямом смысле слова. Однако он взаимодействует с двумя типами специфических метаботропных рецепторов (A_1 и A_2) на поверхности нейронов и оказывает тормозящее действие на активность последних. Одна из гипотез связывает причину медленного сна с постепенным накоплением в ходе длительного бодрствования тормозных метаболитов в области расположения активирующих систем мозга (см. рис. 2.1). В частности, имеются экспериментальные подтверждения накопления в ходе бодрствования аденозина как фактора запуска медленного сна в базальной области переднего мозга кошек (BF, рис. 2.6*Б*), холинергические нейроны которой содержат рецепторы аденозина 1 типа. Предполагается также усиление тормозных влияний на активирующие системы ствола со стороны рядом расположенных ГАМК-ергических нейронов VLPO, опосредуемых рецепторами аденозина 2 типа (рис. 2.6*А*). Однако недавние эксперименты на крысах поставили под сомнение роль A_1-рецепторов на нейронах BF в регуляции медленного сна (Blanco-Centurion et al., 2006). С другой стороны, у искусственно выведенных мышей-мутантов с генетическим отсутствием рецептора аденозина A_1 не было обнаружено ни изменений суточной представленности медленного и быстрого сна, ни изменения «отдачи» в ответ на депривацию сна. Так что эта проблема еще далека от своего решения.

Японскими авторами (Hayaishi и соавт.) показана важнейшая роль синтезируемого в мозге простагландина D_2 в модуляции аденозинергических нейронов. Принимая во внимание, что вся простагландиназа-D мозга, синтезирующая этот протагландин из арахидоновой кислоты, содержится в мозговых оболочках и хороидном плексусе, становится очевидной значение этой системы в формировании определенных видов патологии сна: гиперсомнии при некоторых черепно-мозговых травмах и воспалительных процессах менингеальных оболочек, африканской «сонной болезни», вызываемой трипаносомой, которая передается через укусы мухи це-це и пр.

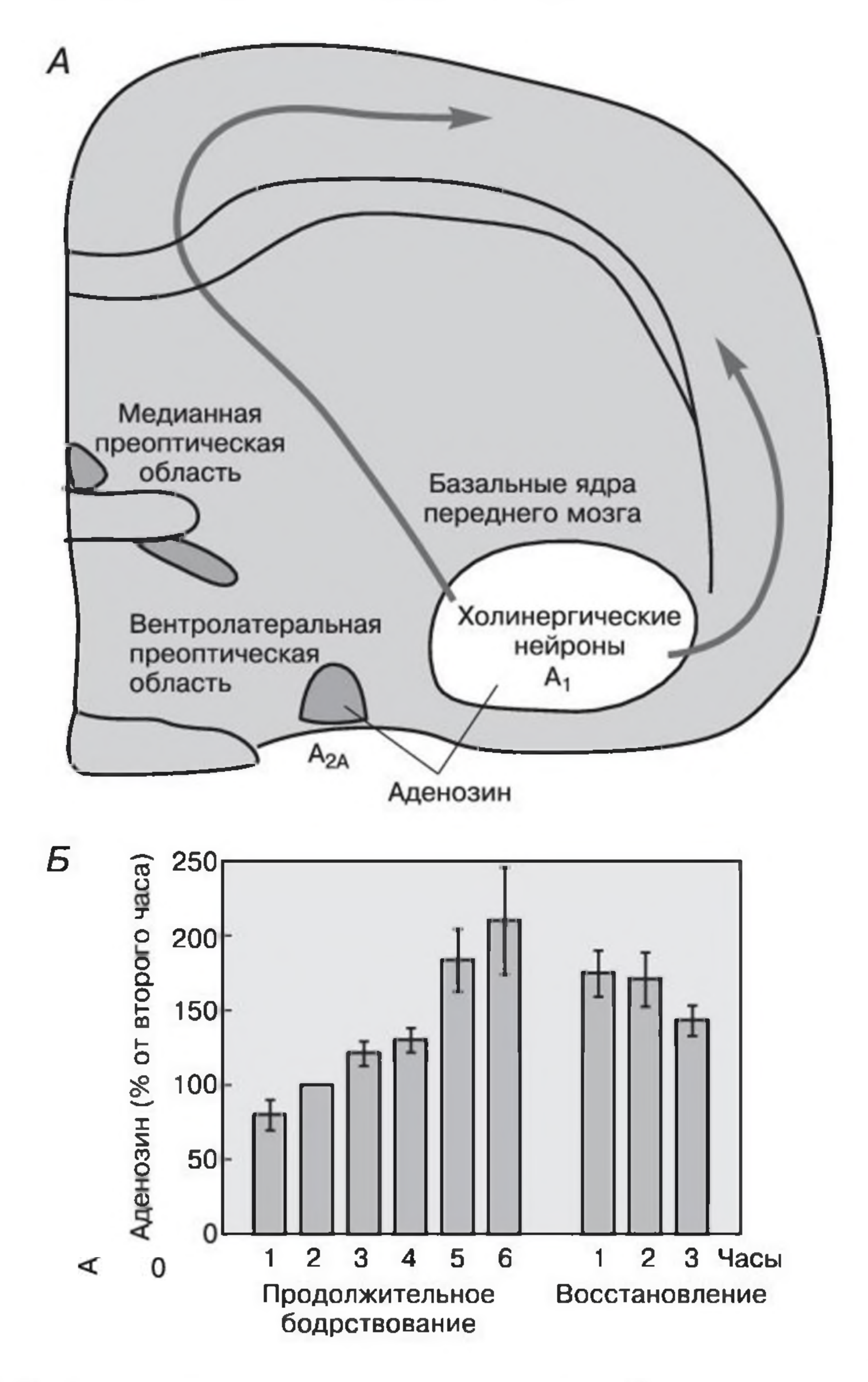


Рис. 2.6. Аденозин и гомеостатическая потребность во сне. *А.* Гипотетический механизм участия аденозина в запуске медленного сна (пояснения в тексте). *Б.* Средний почасовой уровень внеклеточного аденозина в базальной области переднего мозга кошки в ходе 6-часового непрерывного принудительного бодрствования (по оси абсцисс) и 3-часового спонтанного восстановительного сна. Результаты микродиализа у 6 животных нормализованы относительно второго часа бодрствования (по оси ординат).

Источники: Basheer et al., 2004; Morairty et al., 2004.

Таким образом, можно было бы сказать, что функция медленного сна — чисто восстановительная; в этом состоянии происходит восстановление мозгового электролитного гомеостаза, нарушенного в ходе многочасового предшествующего бодрствования. С этой точки зрения бодрствование и медленный сон являются как бы «двумя сторонами одной медали». Периоды тонической деполяризации и гиперполяризации должны периодически сменять друг друга для сохранения постоянства внутренней среды головного мозга и обеспечения нормального функционирования таламо-кортикальной системы — субстрата высших психических функций человека.

Однако опыты доктора биологических наук И. Н. Пигарева, сотрудника Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, получившие широкий резонанс в среде ученых-сомнологов, заставляют прийти к выводу, что здесь не все так просто. В опытах на кошках ему удалось показать, что по мере развития синхронизации в ЭЭГ первичные нейроны зрительной и слуховой коры, переставая отвечать на модальностно-специфические стимулы, начинают все в большей степени реагировать на интероцептивную импульсацию, приходящую в кору со стороны внутренних органов. Принимая во внимание сравнительно недавно обнаруженные особые Ca^{++}-каналы на мембране многих корковых нейронов в области их дендритов, открывающиеся в условиях гипер-, а не деполяризации, можно постулировать, что в состоянии медленного сна переработка информации мозгом не прекращается, а изменяется: от экстероцептивной обработки мозг переходит к интероцептивной импульсации. Таким образом, в начале XXI века некоторые функции медленного сна, кажется, начинают, наконец, вырисовываться: это восстановление общего и электролитного гомеостаза мозговой ткани, а также, возможно, и оптимизация управления внутренними органами. Для гигиены сна это означает подтверждение старого, как мир, но почему-то забытого правила: без хорошего сна не может быть хорошего бодрствования!

Механизмы быстрого сна

Состояние быстрого сна имеет еще более ярко выраженную активную природу, чем медленный сон. Быстрый сон запускается из четко очерченного центра, расположенного в задней части мозга, в области варолиева моста и продолговатого мозга (рис. 2.7).



Рис. 2.7. Система быстрого сна. Упрощенная схема расположения и связей нейронов, ответственных за атонию и ЭЭГ признаки быстрого сна. Сагиттальный (продольный вертикальный) срез ствола мозга кошки (см. цветную вклейку 1, рис. 12).

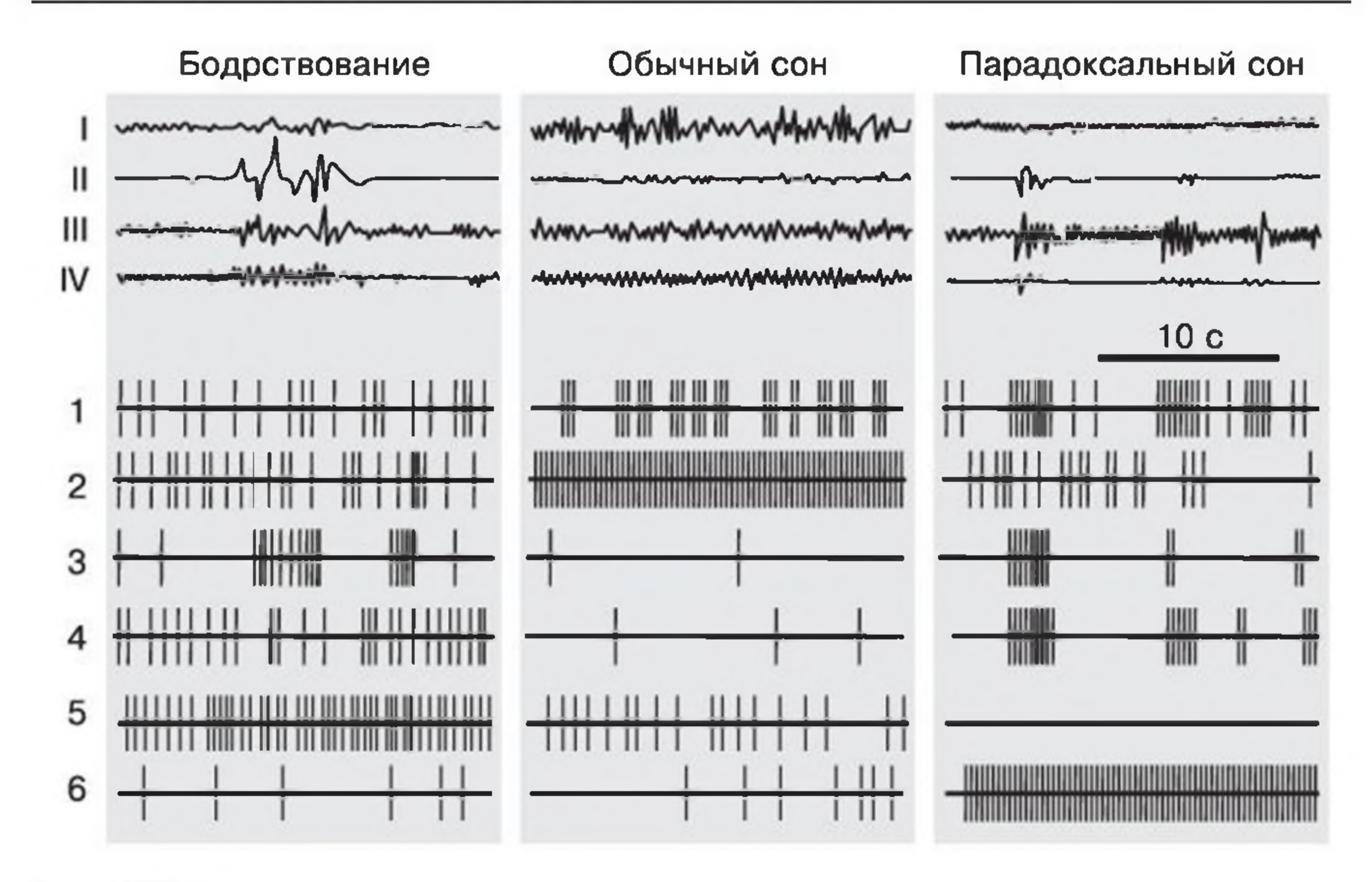
Источник: Rechtschaffen, Siegel, 2000.

Нисходящая система, вызывающая мышечную атонию, запускается в БС и вызывает активацию холинергических и тормозных ГАМК-ергических нейронов ствола, торможение норадренергических и серотонинергических нейронов. Холинергические нейроны, возбуждаясь, вызывают, в свою очередь, активацию понтинных глутаматергических клеток. Последние проецируются в продолговатый мозг и активируют глицинергические тормозные нейроны, проецирующиеся на мотонейроны спинного мозга. Выделяющийся глицин гиперполяризует мотонейроны, что приводит к двигательному параличу БС. Восходящая активирующая система вызывает активацию ЭЭГ в БС. Некоторые холинергические и прилежащие не-холинергические (глутаматергические) клетки, активирующиеся в БС, проецируются на ГАМК-ергические клетки ретикулярного ядра таламуса. Выделение ацетилхолина и глутамата блокирует разряды этих ГАМК-ергических нейронов и вызывает смену синхронизированного рисунка ЭЭГ, характерного для МС, на десинхронизированный, характерный для БС и бодрствования.

Химическими передатчиками сигналов этих клеток служат ацетилхолин и глутаминовая кислота (глутамат). Поскольку ЭЭГ-проявления бодрствования и быстрого сна практически идентичны, различия между мозговой деятельностью в этих двух состояниях в течение нескольких десятилетий выявить не удавалось. Затем было обнаружено, что некоторые нейроны ретикулярной формации ствола и таламокортикальной системы демонстрируют определенное своеобразие рисунка активности в быстром сне, резко учащая ее в периоды нарастания интенсивности фазических компонентов и урежая — в паузы между ними.

В 1980–1990-е годы были обнаружены принципиальной важности различия в *распределении* активирующих нейронов в этих двух состояниях. Оказалось, что из всех разнообразных активирующих мозговых систем, перечисленных выше, которые совместно включаются при пробуждении и действуют весь период бодрствования, во время быстрого сна активны лишь те, которые локализованы в ретикулярной формации ствола и базальных ядрах переднего мозга и используют в качестве передатчиков ацетилхолин и глутаминовую кислоту. Недавно проведенные исследования показали также вспышки высокой активации дофаминергической системы, возникающие в фазические эпизоды быстрого сна. Считается, что именно с этой активацией главным образом связано переживание сновидений (см. далее) [Solms, 2009]. Все же остальные системы (аминергические) выключаются, их нейроны «молчат» весь период быстрого сна, и ни один квант норадреналина, серотонина и гистамина в мозге не выделяется.

Таким образом, все нейроны ствола, вовлеченные в регуляцию быстрого сна, можно разделить на 3 группы (рис. 2.8): 1) «**REM-on**», посылающие импульсы лишь во время периодов быстрого сна. Это холинергические, глутаматергические и ГАМК-ергические клетки, расположенные в са́мом «центре быстрого сна» в дорзальной покрышке моста; 2) «**REM-Waking-on**» — также холинергические и глутаматергические клетки ретикулярной формации ствола и базальной области переднего мозга, активные и в бодрствовании, и в быстром сне; 3) «**REM-off**» — аминергические нейроны, молчащие весь период быстрого сна и вновь включающиеся при переходе к бодрствованию или медленному сну. Это молчание аминергических активирующих систем мозга и является, видимо, тем фундаментальным фактом, который определяет различие между бодрствованием и быстрым сном или, на психи-



I — ЭЭГ
II — ЭОГ
III — ЛКТ
IV — ЭМГ
1 — кора/таламус (холино- и глутаматцептивные)
2 — «NREM-on» (ПО, ГАМК-ергические)
3 — «REM-Waking-on» (РФ, БПЯ, холин- и глутаматергические)
4 — «PGO-on» («pre-LC-alpha») холинергические
5 — «REM-off» (LC, DRN, PH, аминергические)
6 — "REM-on» («центр ПС» RPO, холин- и глутаматергические)

Рис. 2.8. Нейронная активность мозга в бодрствовании, медленном и быстром сне.

Источник: Rechtschaffen, Siegel, 2000.

ческом уровне — различие между нашим восприятием внешнего мира и восприятием «виртуального», иллюзорного мира — мира сновидений.

Согласно современной модели, разработанной в первое десятилетие XXI века (Lu et al., 2006; Fort et al., 2009; Rosenwasser, 2009), «центр» быстрого сна, ответственный за его генерацию, состоит из двух частей — **REM-on** и **REM-off**, локализованных как в «центре сна» переднего гипоталамуса, так и в «центре быстрого сна» в покрышке моста. Периферическая часть VLPO (eVLPO) тормозит ГАМК-ергические **REM-off** клетки (своего рода «выключение выключателя», т.е. включение), расположенные в вентролатеральной

части околоводопроводного серого вещества (vlPAG) и латеральной части покрышки моста (LPT). Таким образом, снимается торможение трех популяций **REM-on** нейронов в дорзолатеральном понтинном квадранте, формирующих восходящие активирующие, нисходящие тормозные влияния и отрицательную обратную связь (рис. 2.9*А*). Во-первых, растормаживаются глутаматергические клетки в области ядер моста precoeruleus (PC) и parabrachialis (PB), которые проецируются в область медиальной перегородки (MS) и в базальные ядра переднего мозга (BF), вызывая гиппокампальный тета-ритм и десинхронизацию неокортикальной ЭЭГ. Эта глутаматергическая система PC/PB → MS → BF → HIPPOCAMPUS → NEOCORTEX и является, видимо, субстратом той мощной, но специфической, «односторонней» восходящей активации, под доминирующим воздействием которой находится неокортекс и архипалеокортекс весь период быстрого сна (см. рис. 2.9*А*). Во-вторых, снимется торможение ГАМК-ергических нейронов в сублатеродорзальном ядре (SLD), формирующих тормозную обратную связь к вышеуказанным **REM-off** нейронам в области vlPAG/LPT (рис. 2.9*А*). В-третьих, включается нисходящее торможение глутаматергических нейронов в SLD, проецирующихся на глицинергические/ГАМК-ергические интернейроны в вентральных рогах спинного мозга и вызывающих атонию путем гиперполяризации (торможения) мотонейронов (рис. 2.9*Б*). Кроме того, глутаматергические нейроны SLD проецируются на другие, также глутаматергические клетки, расположенные в промежуточной части вентромедиального продолговатого мозга, которые, в свою очередь, проецируются на те же глицинергические/ГАМК-ергические интернейроны, подавляя еще и миоклонические подергивания, характерные для быстрого сна (см. рис. 2.9*А*). Таким образом, активация eVLPO запускает целый каскад событий, включая характерные изменения на ЭЭГ и атонию. Холинергические (активные) и аминергические (молчащие) системы модулируют быстрый сон, воздействуя либо на **REM-off**, либо на **REM-on** группы нейронов, либо на те и другие одновременно.

В классической модели регуляции быстрого сна Хобсона–Маккарли (первоначальная версия которой была опубликована еще в 70-е годы XX века) ведущую роль играло реципрокное взаимодействие между холинергической и моноаминергической системами ствола. В современной же модели (Сейпер–Люппи) такую роль играют глутаматергическая и ГАМК-ергическая системы при

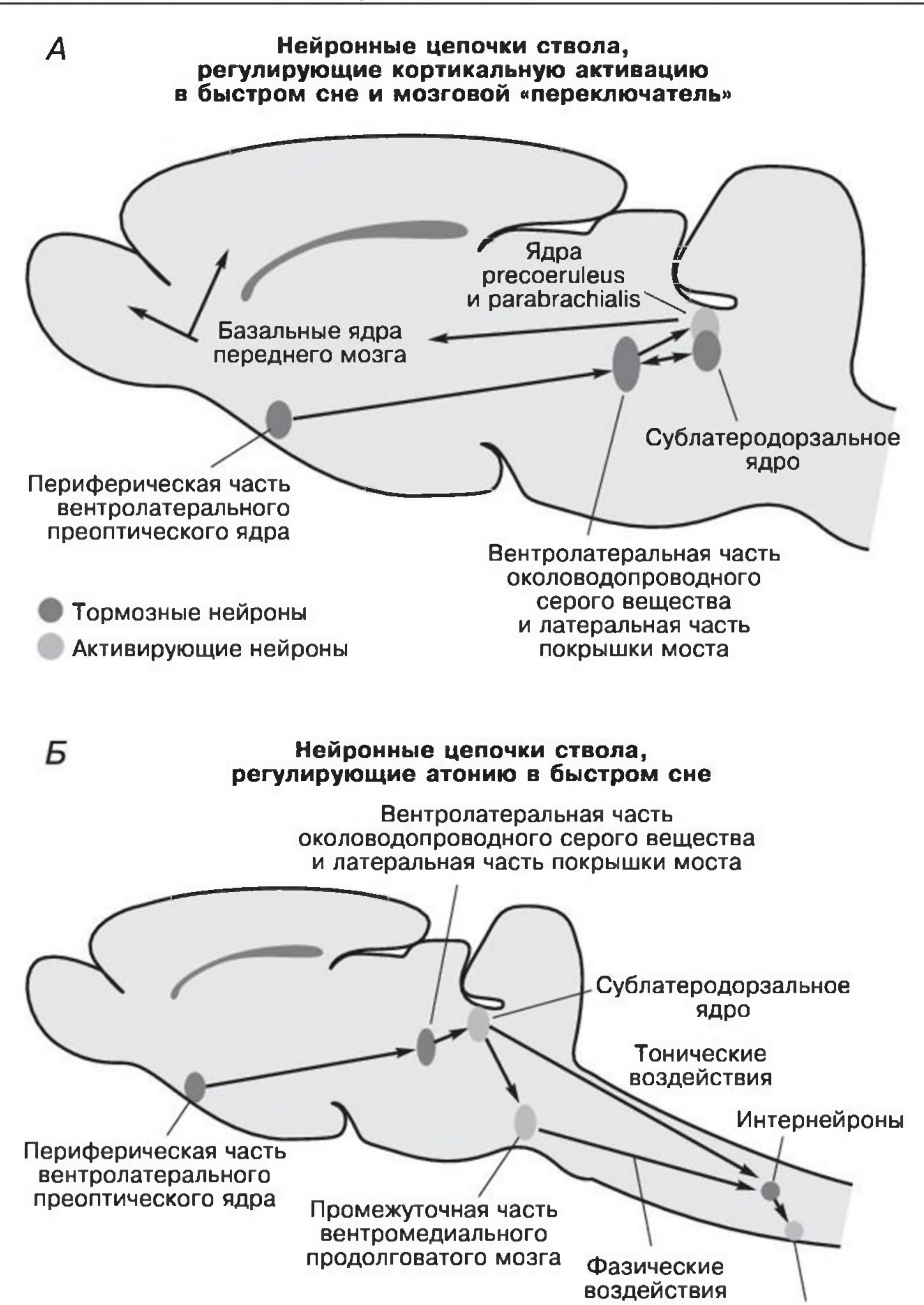


Рис. 2.9. Регуляция быстрого сна. Модель Сейпера–Люппи. Обозначения и объяснения — в тексте (см. цветную вклейку 1, рис. 13).

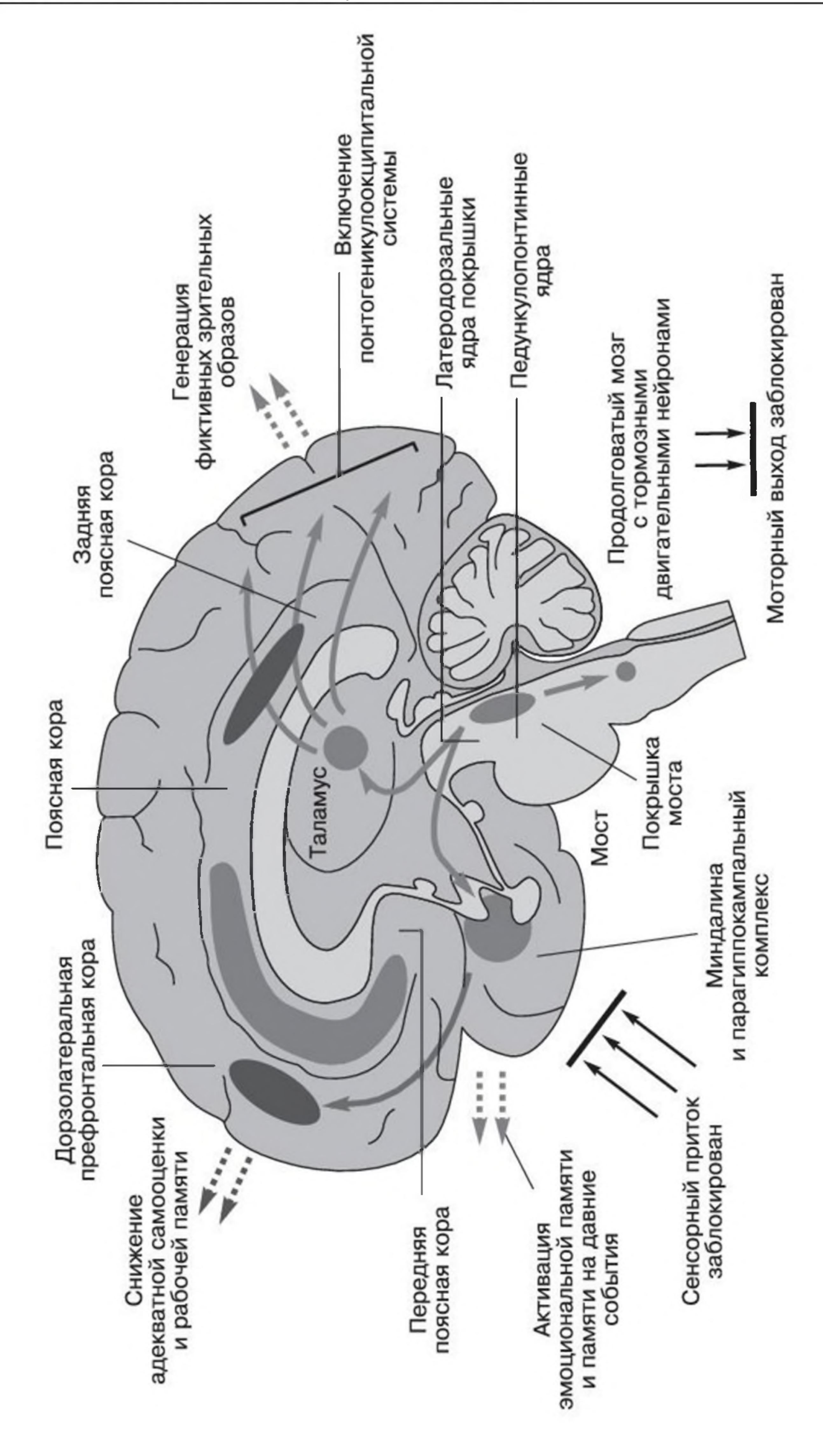
Источник: Lu et al., 2006.

участии системы орексина/МКГ (см. след. главу), а холинергическая/моноаминергическая система играет подчиненную роль. Несомненно, что холинергические нейроны PPT-LDT являются по своим свойствам **REM-on** и, возможно, тормозят ГАМК-ергические клетки LPT, однако сами они не тормозятся непосредственно этими нейронами. Таким образом, холинергические нейроны ствола, согласно современной модели, являются *внешними* по отношению к переключающему механизму быстрого сна. То же самое можно сказать и по отношению к моноаминергическим нейронам ствола, которые могут активировать ГАМК-ергическую область **REM-off**, но сами не тормозятся непосредственно клетками SLD.

Следует, однако, отметить, что классическая модель была основана исключительно на экспериментах, выполненных на кошках, в то время как модель Сейпера–Люппи основана на результатах, полученных главным образом на крысах. Так что можно предположить, что различия между двумя моделями могут быть, по крайней мере, отчасти, связаны с межвидовыми различиями модельных объектов. Что касается приматов, то, как уже отмечалось выше, подобные нейронные исследования на них никогда не проводились и, судя по некоторым тенденциям в современной экспериментальной биологии, похоже, уже никогда не будут проведены. Таким образом, о тонкой организации триггерных механизмов сна человека остается пока только догадываться.

Непонятным оставалось все же то, как эта активация подкорковых структур, столь отличная от активации в бодрствовании, отражается на работе коры, поскольку, как уже говорилось, по рисункам ЭЭГ различий не выявляется. Лишь в конце 1990-х годов исследования, проведенные методом нейросканирования (позитронно-эмиссионная и функциональная магнито-резонансная томографии, ПЭТ и фМРТ), показали высокоспецифичный характер пространственного распределения активации и деактивации кровотока и метаболизма определенных участков коры и некоторых подкорковых ядер в мозге человека в состоянии быстрого сна при переживании сновидений (рис. 2.10). Они выявили

Рис. 2.10. Мозг человека в быстром сне. Подкорковые и корковые области активации/деактивации мозга во время быстрого сна, основанные на данных как позитронной эмиссионной томографии, так и нейрофизиологии. Самые темные области — активация, более светлые — деактивация (см. цветную вклейку 1, рис. 14). *Источник*: Bassetti et al., 2008. ▶


Генерация фиктивных зрительных образов
Включение понтогеникулоокципитальной системы
Латеродорзальные ядра покрышки
Педункулопонтинные ядра
Продолговатый мозг с тормозными двигательными нейронами
Моторный выход заблокирован
Задняя поясная кора
Поясная кора
Таламус
Мост
Покрышка моста
Миндалина и парагиппокампальный комплекс
Дорзолатеральная префронтальная кора
Снижение адекватной самооценки и рабочей памяти
Передняя поясная кора
Активация эмоциональной памяти и памяти на давние события
Сенсорный приток заблокирован

относительно бóльшую, чем в состоянии спокойного бодрствования, активацию лимбики (миндалина, гипоталамус, базальные ядра переднего мозга) и некоторых участков коры мозга (передняя поясная извилина), и деактивацию мультимодальной ассоциативной коры (дорзолательная префронтальная область). Так, высокая активность отмечается в области покрышки моста, где находится «центр быстрого сна», и в миндалине, имеющей, как хорошо известно, особое отношение к эмоциональным переживаниям, особенно отрицательным — страху, тревоге, которые столь характерны для сновидений, возникающих во время быстрого сна. Активность задней (парагиппокампальной) коры может быть поставлена в связь с переживанием зрительных и слуховых иллюзий в сновидениях. Показано, что разрушения в этой области, происходящие по тем или иным неврологическим причинам, приводят к исчезновению зрительных образов в сновидениях у больных. С другой стороны, уменьшение активности в области дорзолатеральной префронтальной коры, по-видимому, отражает характерную для сновидений потерю контроля над чередой возникающих образов, исчезновение воли и логики, снижение способности к запоминанию этих образов и т.п.

Современные представления о природе сновидений, сформировавшиеся в последнее десятилетие XX — первое десятилетие XXI века, в частности, так называемая «нейрокогнитивная» теория сновидений (Domhoff, 2009), исходят из того, что сами по себе сновидения не имеют адаптивной функции. Они возникают в «точке пересечения» двух могучих ветвей эволюционного древа — эволюции мышления (в особенности, формирования сложных четырехмерных зрительных образов) и эволюции цикла «бодрствование–сон» как своеобразный «естественный эпифеномен». Состояние мозга, субъективно воспринимаемое нами как ярко эмоционально окрашенные сновидения, возникает всякий раз при возникновении следующих условий: 1) наличия интактных и полностью созревших нейронных ансамблей, необходимых для реализации процессов, субъективно воспринимаемых как сновидения; 2) достаточно высокого уровня кортикальной активации; 3) отключения от внешних стимулов; 4) потери сознательного самоконтроля, т.е. подавления когнитивной «Эго-системы». Нейронные ансамбли сновидений включают в себя лимбические, паралимбические и ассоциативные отделы коры, но *не включают* префронтальную, сенсомоторную и первичную зрительную кору.

А

Теменная кора (внутренняя теменная доля)

Двигательная кора

Префронтальная кора (срединный, внутренний и орбитофронтальный отделы)

Височно-затылочная экстрастриатная кора

Б

Задняя поясная извилина и precuneus

Затылочно-латеральная кора

Передняя поясная извилина

Таламус

Базальная область переднего мозга

Покрышка моста

Гипоталамус

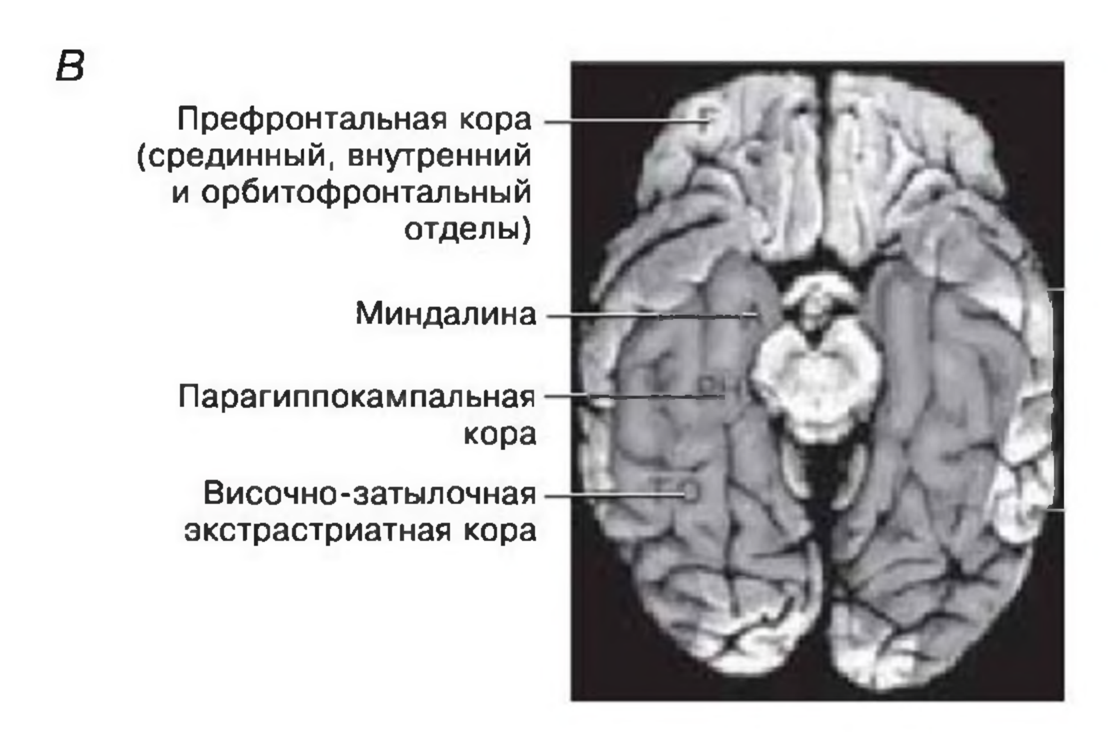


Рис. 2.11. Схема функциональной нейроанатомии БС здорового испытуемого, составленная на основании данных ПЭТ и фМРТ. Области мозга, отмеченные красным (см. цветную вклейку 1, рис. 15), показывают относительное увеличение метаболизма, а синим — его снижение в БС по сравнению со спокойным бодрствованием. *А* — вид сбоку; *Б* — разрез по средней линии; *В* — вид снизу.

Источник: Dang-Vu et al., 2007.

В бодрствовании первичная сенсорная кора является источником информации о внешнем мире, а префронтальная кора интегрирует входящую сенсорную информацию с процессом принятия решений. Такие возникающие «усеченные» нейронные ансамбли функционируют как замкнутые петли, генерирующие процесс, субъективно воспринимаемый как сновидения. Эти ансамбли формируются еще на фоне медленного сна, но тогда не хватает того уровня кортикальной активации, который достигается в быстром сне, когда отсутствие аминергической активации мозга с лихвой компенсируется тонической глютамат- и холинергической и фазической дофаминергической активацией.

Во время быстрого сна клетки мозга чрезвычайно активны, однако информация от «входов» (органов чувств) к ним не поступает, и на «выходы» (мышечную систему) не подается. В этом и заключается парадоксальный характер этого состояния, отраженный в его названии (парадоксальный, или быстрый сон). Мощнейшая эндогенная активация всего мозга, происходящая в быстром сне, играет принципиально важную роль в формировании нервной системы в раннем онтогенезе. В современной нейрофизиологии и биологии онтогенеза хорошо известно, что обильный приток сенсорной информации критически необходим в определенные периоды раннего созревания для обеспечения нормального роста нервной ткани, ее формирования и развития. Однако такая потребность входит в противоречие с ситуацией, в которой пребывает плод во внутриутробный и ранний постнатальный периоды, когда *экстероцептивная* стимуляция почти полностью отсутствует или весьма ограничена. В этих условиях *эндогенная* стимуляция сенсорики, в частности, зрительной системы, играет уникальную, незаменимую роль, обеспечивая стимуляционно-зависимое развитие центральной нервной системы. Такая стимуляция и происходит во время быстрого (активированного) сна, который занимает бóльшую часть времени суток в период внутриутробного развития, а также (у тех млекопитающих, которые рождаются незрелыми, включая человека) и в ранний постнатальный период (Roffwarg, 2009). Для проверки гипотезы Роффворга о роли быстрого сна в формировании центральной нервной системы, впервые выдвинутой еще в 1966 г., в разных лабораториях мира были поставлены многочисленные опыты по депривации быстрого сна в ранний постнатальный период у лабораторных животных. Депривацию вы-

зывали как инструментальными, так и фармакологическими воздействиями, иногда в сочетании с моноокулярной зрительной депривацией в бодрствовании. Хотя каждая из этих работ *в отдельности* может быть подвергнута (и подвергалась) довольно серьезной критике, *все вместе* они, несомненно, свидетельствуют в пользу вышеприведенной гипотезы.

Какова же, однако, роль быстрого сна *у взрослых* животных, после того как митотические деления нейронов головного мозга прекращаются? Предполагается, что при этом интенсивно перерабатывается та информация, которая была получена в предшествующем бодрствовании и хранится в памяти; согласно гипотезе М. Жуве, в быстром сне происходит каким-то непонятным пока образом передача наследственной, генетической информации, имеющей отношение к организации целостного поведения, в нейрологическую память. В последние годы представления о роли быстрого сна в процессах памяти подвергаются серьезной критике (см. гл. 10).

Подтверждением интенсивных психических процессов в быстром сне служит появление эмоционально окрашенных сновидений у человека. Об этом же говорит и обнаруженный в свое время М. Жуве с соавт. и затем детально исследованный Э. Моррисоном с соавт. (Моррисон, 1983) феномен демонстрации переживаемых сновидений подопытными кошками и крысами с особыми точечными разрушениями в области холинергического «центра» быстрого сна, снимающими спинальное торможение в этом состоянии. Неадекватные включения этого «центра» действительно имеют место при некоторых видах патологии (нарколепсия, двигательные нарушения в быстром сне и др.). Разгадка природы нарколепсии пришла неожиданно и стала последней сенсацией в ряду выдающихся открытий нейронаук XX века (см. следующую главу).

Литература

Моррисон Э. Р. Окно в спящий мозг // В мире науки. М.: Мир, 1983. № 6. С. 62–71.

Basheer R., Strecker R. E., Thakkar M. M., McCarley R. W. Adenosine and sleep–wake regulation // Progress in Neurobiology. 2004. V. 73. P. 379–396.

Bassetti C. L., Bischof M., Valko P. Dreaming: a neurological view // Psychoanalysis and Neuroscience / Ed. M. Mancia. Springer: Milan, 2006. P. 351–387.

Blanco-Centurion C. et al. Adenosine and sleep homeostasis in the basal forebrain // J. Neurosci. 2006. V. 26. No. 31. P. 8092–8100.

Borbely A. A. et al. (eds.) The regulation of sleep. Human Frontier Science Program: Strasbourg, 2000.

Dang-Vu T. T., Desseilles M., Petit D. et al. Neuroimaging in sleep medicine // Sleep Medicine. 2007. V. 8. P. 349–372.

Datta S., MacLean R. R. Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep–wake behavior: Reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2007. V. 31. P. 775–824.

Domhoff G. W. Foundations for a new neurocognitive theory of dreams // Front. Neurosci. 2009. V. 3. No. 3. P. 439.

España R. A., Scammell T. E. Sleep neurobiology for the clinician // Sleep. 2004. V. 27. No. 4. P. 811–820.

Fort P., Bassetti C. L., Luppi P.-H. Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms // European Journal of Neuroscience. 2009. V. 29. P. 1741–1753.

Gottesmann C. Brain inhibitory mechanisms involved in basic and higher integrated sleep processes // Brain Research Reviews. 2004. V. 45. P. 230–249.

Huang Z.-L., Urade Y., Hayaishi O. Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness // Current Opinion in Pharmacology. 2007. V. 7. P. 33–38.

Jones B. E. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex // Prog. Brain Res. 2004. V. 145. P. 157–169.

Jones B. E. Arousal systems // Frontiers in Bioscience. 2003. V. 8. Suppl. P. 438–451.

Jones B. E. Basic mechanisms of sleep-wake states // Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. / Kryger M. H., Roth T., Dement W. C., eds. Elsevier: Amsterdam, 2005a. P. 136–153.

Jones B. E. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates // Trends in Pharmacological Sciences. 2005b. V. 26. No. 11. P. 578–586.

Jones B. E. Modulation of cortical activation and behavioral arousal by cholinergic and orexinergic systems // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. V. 1129. P. 26–34.

Landolt H.-P. Sleep homeostasis: A role for adenosine in humans? // Biochemical Pharmacology. 2008. V. 75. P. 2070–2079.

Lu J., Sherman D., Devor M., Saper C. B. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. Nature. 2006. V. 441. No. 7093. P. 589–594.

McCarley R. W. Neurobiology of REM and NREM sleep // Sleep Medicine. 2007. V. 8. P. 302–330.

Mignot E. Why we sleep: the temporal organization of recovery // PLoS Biology. 2008. V. 6. No. 4. P. 661–669.

Morairty S., Rainnie D., McCarley R., Greene R. Disinhibition of ventrolateral preoptic area sleep-active neurons by adenosine: a new mechanism for sleep promotion // Neuroscience. 2004. V. 123. No. 2. P. 451–457.

Pigarev I. N. Neurons of visual cortex respond to visceral stimulation during slow wave sleep // Neuroscience. 1994. V. 62. No. 4. P. 1237–1243.

Rechtschaffen A., Siegel J. M. Sleep and dreaming // In: Kandel E. R. et al., Eds. Principles of Neuroscience, 4th Ed. McGraw-Hill: N.Y., 2000. P. 936–947.

Roffwarg H. R. Participation of REM sleep in the development of the brain: starting hypothesis, unfolding data, current perspective // SRS Bulletin. 2009. V. 15. No. 2. P. 6–7.

Rosenwasser A. M. Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms // Brain Res. Rev. 2009. V. 61. P. 281–306.

Sakai K., Crochet S. A neural mechanism of sleep and wakefulness // Sleep and Biological Rhythms. 2003. V. 1. P. 29–42.

Sakai K., Crochet S. Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep // Archives Italiennes de Biologie. 2001. V. 139. P. 93–107.

Siegel J. M. REM sleep // Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. / Kryger M. H., Roth T., Dement W.C., eds. Elsevier: Amsterdam, 2005. P. 120–135.

Solms M. Freudian dreams today // Front. Neurosci. 2009. V. 3. No. 3. P. 453.

Staunton H. Mammalian sleep // Naturwissenschaften. 2005. V. 92. P. 203–220.

Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep // Cell. Mol. Life Sci. 2007. V. 64. No. 10. P. 1187–1204.

Steriade M. Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states // Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. / Kryger M. H., Roth T., Dement W. C., eds. Elsevier:Amsterdam, 2005. P. 101–119.

Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems // Neuroscience. 2006. V. 137. P. 1087–1106.

Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications // Cell. Mol. Life Sci. 2007. V. 64. No. 10. P. 1174–1186.

Глава 3

Система орексина/МКГ и нарколепсия

Нарушения работы «центров сна» имеют место при некоторых довольно редких видах патологии, наиболее известным из которых является нарколепсия — крайне тяжелое и пока неизлечимое неврологическое заболевание, впервые описанное французским врачом Эдуардом Желино в 1880 г. При нарколепсии отмечаются внезапные приступы катаплексии — полного расслабления скелетных мышц, когда человек не может ни пошевелиться, ни заговорить, хотя способность к непроизвольному дыханию сохраняется. Такой приступ продолжается обычно несколько минут (редко — до получаса) и провоцируется сильными эмоциональными раздражителями — возбуждением, смущением, страхом, гневом, физкультурными упражнениями, половыми сношениями, но особенно часто — хохотом, когда даже у здорового человека «коленки подгибаются».

У разных нарколептиков приступы отличаются некоторым своеобразием: одни сохраняют полный контакт с окружающей средой — все слышат, все чувствуют, все помнят, но не могут реагировать до окончания приступа; у других происходит «отключение» от внешнего мира и так называемые «гипнагогические галлюцинации» — состояние, которое здоровые люди переживают во время засыпания и дремоты; третьи отчитываются о переживании ярких эмоциональных сновидений... Большинство нарколептиков плохо спит ночью; ночной сон у них раздроблен, фрагментарен, а дельта-сон (глубокие стадии медленного сна) и быстрый сон представлены недостаточно. Соответственно, они испытывают постоянную очень сильную сонливость днем. Естественно, что нарколептикам категорически запрещается водить машину; они имеют и много других ограничений в своей профессиональной деятельности. От нарколепсии не умирают, но качество жизни резко снижается.

До конца минувшего века нарколепсия оставалась загадочным заболеванием. Какие только факторы не предлагались врачами

в качестве ее причины! Одни неврологи относили ее к психосоматическим заболеваниям, другие считали одним из проявлений шизофрении, третьи полагали, что она есть следствие нарушения нейрохимического равновесия в головном мозге, четвертые выдвигали гипотезу о ее вирусном происхождении ... В качестве курьеза можно привести мнение одного немецкого психоневролога, считавшего, что причиной нарколепсии является чрезмерная мастурбация в подростковом возрасте!

Было очевидно, что в формировании нарколепсии играют роль как некие врожденные факторы, так и какие-то внешние воздействия. В нашей стране нарколепсия — весьма редкое заболевание (возможно, просто потому, что врачи по большей части не умеют ее диагностировать); в Америке нарколептиков больше — около 125 000 человек, или 0,5–1 на 1000 жителей, лишь в 4 раза меньше, чем «паркинсоников». Больше всего нарколептиков в Японии — 1 на 600 человек, а меньше всего — в Израиле, их там несколько человек на всю страну, или 1 на полмиллиона жителей — в тысячу раз меньше, чем в Японии! Первые симптомы нарколепсии появляются в подростковом или юношеском возрасте, нарастают в течение 1–2 лет и затем стабилизируются.

Вот уже лет сорок больные-нарколептики привлекают особое внимание сомнологов — не только клиницистов, но и ученых. Было высказано предположение о том, что нарколепсия связана *специфически* с «поломкой» системы запуска быстрой фазы сна. В экспериментах на кошках рядом исследователей, в том числе крупнейшим сомнологом Мишелем Жуве и его сотрудниками, было показано, что *отдельные* проявления быстрого сна (мышечное расслабление и подергивание, быстрые движения глаз, характерные изменения электрической активности мозга и пр.) связаны с активностью *отдельных*, пространственно разделенных групп нервных клеток в «центре быстрого сна», находящемся, как уже упоминалось, в древних, задних отделах мозга — так называемой латеродорзальной/педункулопонтинной области покрышки моста; они выделяют в качестве медиатора (передатчика) молекулы ацетилхолина. Детальное изучение нарколептических приступов показало, что в большинстве случаев они представляют собой не что иное, как внезапное, совершенно неадекватное включение механизма быстрого сна прямо из бодрствования. А разнообразие

форм этих приступов отражает преимущественное поражение тех или иных *отдельных* частей этого механизма.

Для понимания сути этих поражений необходимо иметь экспериментальную модель нарколепсии. Она была обнаружена случайно: однажды в середине 1960-х годов знаменитый американский сомнолог Вильям Демент, один из первооткрывателей быстрого (парадоксального) сна, ученик легендарного Натаниэля Клейтмана, в беседе с друзьями рассказывал о пациентах-нарколептиках, с которыми в то время работал в клинике. Вдруг один из знакомых воскликнул: «Позволь, но ведь то, что ты так красочно описываешь, очень похоже на приступы, которые я иногда наблюдаю у своего добермана!».

Действительно, изучение ветеринарной и кинологической литературы показало, что катаплексические приступы, похожие на нарколепсию человека, изредка отмечаются у домашних животных — собак, коров и лошадей. Стало ясно, что это заболевание наследуется по так называемому аутосомно-рецессивному типу; это означает, что для получения 100%-ной вероятности нарколепсии у потомства данного вида необходимо, чтобы «нарколептиками» были оба родителя. Дементу и его сотрудникам удалось с помощью классических методов селекции — скрещивания и отбора — вывести «чистую линию» собак-нарколептиков — доберман-пинчеров и лабрадоров. Вскоре их у Демента была уже целая стая. У собак приступы нарколепсии также провоцируются эмоциональным возбуждением, происходящим во время игры или, чаще всего, при виде любимой пищи.

Изучение нарколепсии у собак продолжалось около двух десятилетий и принесло немало интересных результатов. К тому времени уже было известно, что в самой каудальной (задней) части мозга — продолговатом мозге — есть особая группа нейронов, посылающих свои длинные отростки — аксоны — вниз, в спинной мозг, для осуществления функции *торможения* произвольных движений. Основным тормозным медиатором этой системы является аминокислота глицин. Эти нейроны почти не разряжаются, когда человек или животное двигается, усиливают частоту разрядов в покое и сне и максимально активны — в быстром сне, когда возникают сновидения и мышечная деятельность полностью подавлена. Если какая-то часть этой системы подвергается разрушению — будь то экспериментальному (у крыс, кошек и собак) или

возникающему в результате неврологического заболевания (у человека), то во время быстрого сна возникают движения, соответствующие переживаемому сновидению (так называемые *REM sleep movement disorders*, двигательные нарушения в быстром сне). Так вот, при приступах катаплексии, как и в быстром сне, у собак отмечались мощные вспышки активности этих нейронов! При изучении другой группы нейронов, расположенной несколько выше по мозговой оси и образующей так называемое «синее (или голубое) пятно», знаменитое тем, что там синтезируется почти весь норадреналин мозга — один из важнейших «медиаторов бодрствования», — были обнаружены точно такие же, хотя и противоположные по знаку, эффекты.

Норадренергических нейронов в мозге мало, но их аксоны дают мощные «древовидные» ветвления, иннервируя огромное количество других нейронов во всех частях мозга. Нейроны синего пятна, так же как и другие аминергические нейроны в «центрах бодрствования», серотонинергические нейроны в дорзальных ядрах шва и гистаминергические — в тубероммамиллярном ядре заднего гипоталамуса — проявляют максимальную активность во время бодрствования, снижают ее во сне и полностью «замолкают» во время сновидений (быстрого сна). Точно так же они тормозятся и во время нарколептических приступов у собак. Активность серотонинергических нейронов при этом не прекращается полностью, но сильно ослабляется — примерно до уровня обычного (медленного) сна, а гистаминергических — резко возрастает, почти до уровня активного бодрствования! Стало ясно, что норадренергические и, отчасти, серотонинергические нейроны отвечают за подавление мышечного тонуса, а гистаминергические — за сохранение сознания при катаплексии (собаки в этом состоянии способны следить глазами за перемещениями объектов в поле зрения). Следовательно, прекращение активности возбуждающих норадренергических нейронов и ее усиление — у тормозных глицинергических и ГАМК-ергических — представляет собой тот механизм, который выключает мышечный тонус во время быстрого сна и приступов нарколепсии (рис. 3.1).

Таким образом, было совершенно определенно показано, что приступы нарколепсии со всеми присущими им проявлениями есть, по сути, не что иное, как «пароксизмы», внезапные неадекватные включения нейронного центра быстрого сна во время

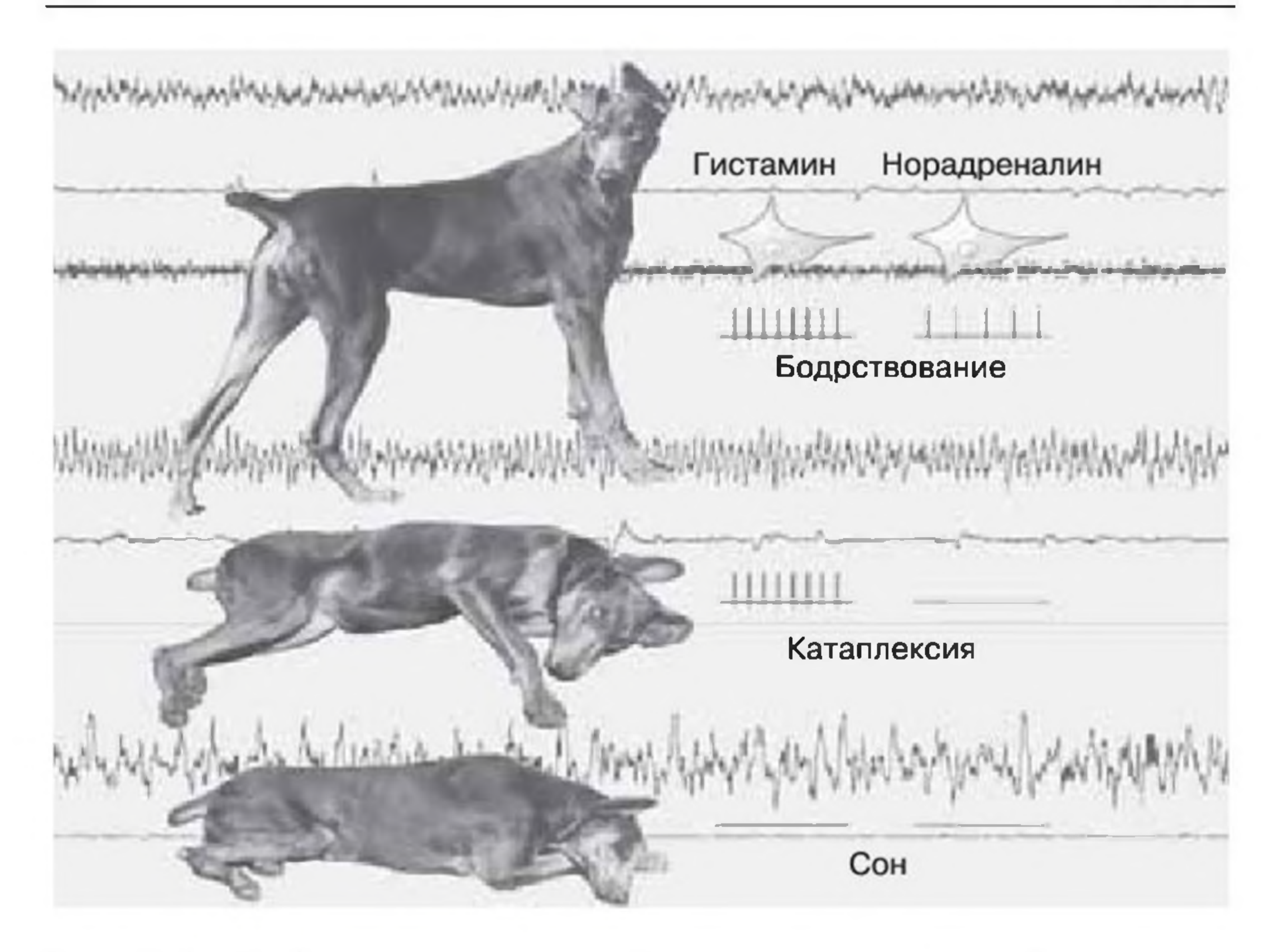


Рис. 3.1. «Собака-нарколептик». Вверху — в состоянии бодрствования; в середине — в приступе катаплексии; внизу — в состоянии обычного (медленного) сна (см. цветную вклейку 1, рис. 16). Розовым показана электрическая активность головного мозга (ЭЭГ, верхняя кривая), глаз (ЭОГ, средняя кривая) и мышц шеи (ЭМГ, нижняя кривая). Справа показано, как работают при этом одиночные нейроны — гистаминергический (Histamine, зеленым) и норадренергический (Norepinephrine, синим).

бодрствования; иначе говоря, речь шла тормозном механизме в нашем мозгу, который не позволяет нам во время бодрствования разом «отключаться» от внешнего мира и видеть сны. Было ясно, что по каким-то причинам этот механизм может «сломаться», что и приводит к нарколептическим приступам... Однако в чем именно эти поломки заключаются — оставалось неизвестным.

Со времен Желино патологоанатомы искали изменения в головном мозге нарколептиков, которые можно было бы поставить в связь с развитием этого заболевания, но их столетние усилия оставались втуне. В последние двадцать лет американские исследователи — уже упоминавшийся Билл Демент, Кристиан Гийеми-

но и Эммануэль Миньё — французские ученые, работавшие в лаборатории Демента в Лос-Анджелесе, а также Томас Килдафф и его сотрудники в Стенфордском университете в Сан-Диего, в той же Калифорнии, изучая собак-нарколептиков, обнаружили повышенные уровни основных нейропередатчиков и их рецепторов в различных отделах головного мозга. Наконец, в начале 1990-х годов подобные же биохимические и морфологические изменения были обнаружены и в мозге больных нарколептиков при их посмертном вскрытии...

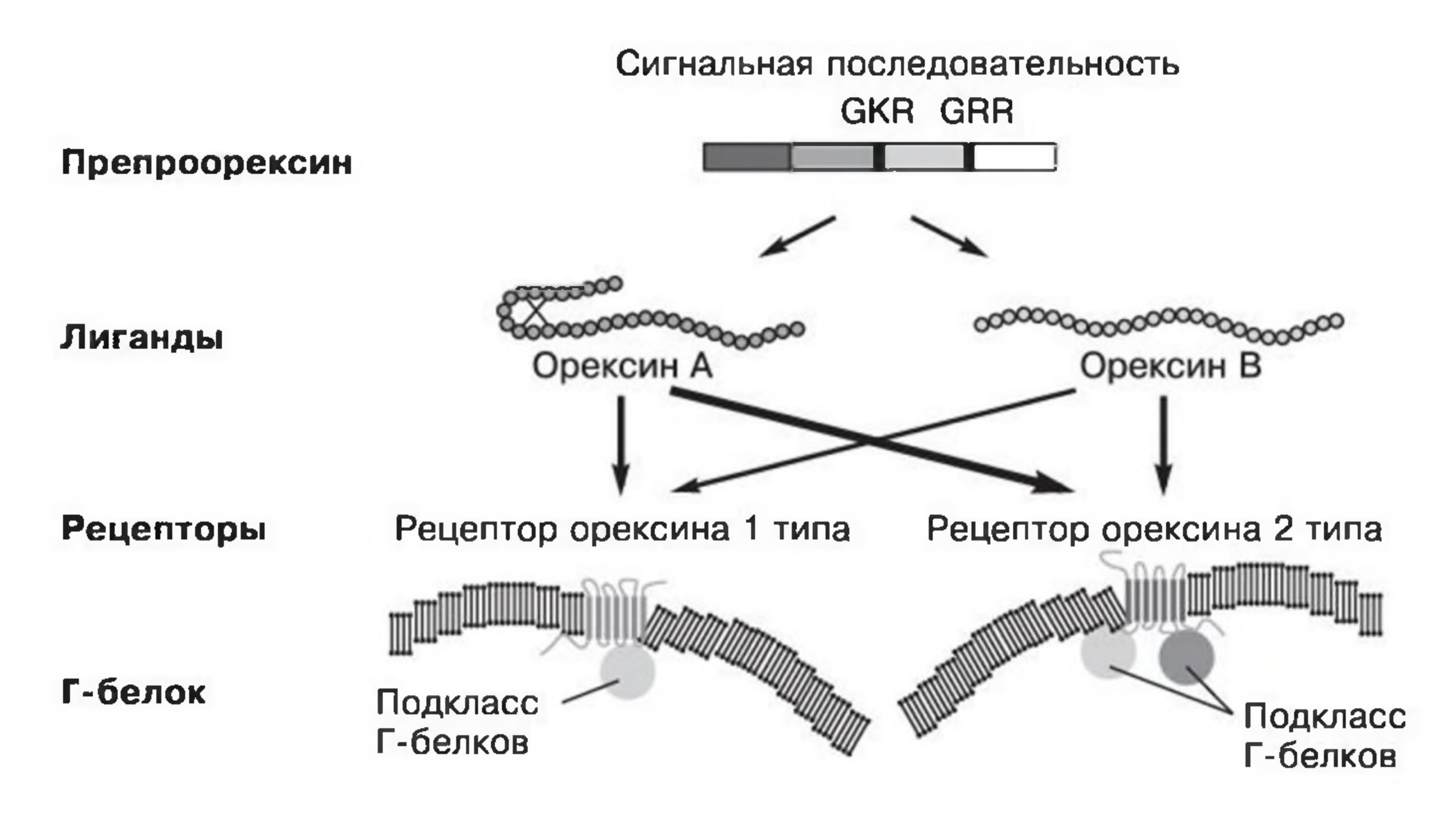
Рецепторные белки представляют собой «молекулярные замочки», расположенные на поверхности клеточных тел и их отростков. А нейропередатчики (медиаторы) — это как бы ключи к этим замочкам, называемые лигандами. Если ключ подходит, т.е. происходит лиганд-рецепторное взаимодействие, то либо резко изменяется состояние мембраны клетки — открываются одни и закрываются другие ворота, регулирующие потоки ионов (в первую очередь катионов натрия, калия, кальция, анионов хлора) внутрь и наружу клетки, либо меняется состояние ее генетического аппарата — усиливается или тормозится синтез какого-то специфического белка. Соответственно меняется способность нейрона отвечать на сигналы, поступающие от других клеток, посылать свои импульсы третьим клеткам. Таким образом, как и во всех подобных случаях, оставалось неясным, являются ли выявленные изменения *причиной* или *следствием* заболевания?

Невозможно было ответить на эти вопросы, пока не наступила революция в нейробиологии, связанная с появлением молекулярно-генетических методов. После опубликования частично раскрытого генома собаки Миньё и его сотрудникам удалось найти в одной из хромосом мутацию, предположительно ответственную за нарколепсию. Однако и это еще не было раскрытием ее механизма. Разгадка, как всегда, пришла неожиданно и стала последней сенсацией в ряду выдающихся открытий нейронаук XX века.

В 1998 г. большая группа авторов из США, первыми из которых стояли имена Луиса Деличи и Томаса Килдаффа, опубликовала статью о том, что им удалось обнаружить в гипотатамусе крыс матричную РНК (мРНК), кодирующую белок, содержащий в своем составе ранее неизвестные аминокислотные последовательности двух сходных пептидов, названных ими гипокретинами

(ГИПОталамическими сеКРЕТИНАМИ), так как поначалу они были приняты за представителей кишечных гормонов секретинов; в дальнейшем это сходство было опровергнуто. Одновременно группа японских ученых, работающих в Техасском университете США и занимающихся поиском лигандов к «сиротским» рецепторам, так сказать «подбором ключей к найденным замкам», обнаружила в гипоталамусе два близких по строению пептида, названных ими орексином А и В (от *греч.* «орех» — аппетит). Вскоре стало ясно, что гипокретины 1 и 2 и орексины А и В — одно и то же. Были обнаружены 2 рецептора к орексинам/гипокретинам и гены, кодирующие эти рецепторы. Рецептор 1-го типа связывается избирательно с орексином-А, а 2-го типа — с обоими пептидами. Возможно, что эти пептиды играют важную роль в регуляции пищевого поведения, так как тела нейронов, концевые пластинки аксонов которых выделяют орексин/гипокретин, локализуются в глубине головного мозга, у сáмого его основания, в задне-латеральной и дорзомедиальной области гипоталамуса, вблизи так называемого «пищевого центра», где находятся клетки, участвующие в регуляции голода и насыщения. Орексины-гипокретины представляют собой олигопептиды; орексин А содержит 33 аминокислотных остатка, а В — 28. Орексин А имеет свернутую (петлеобразную) конформацию (пространственную конфигурацию), удерживаемую дисульфидными мостиками. Орексин В имеет линейную структуру. Оба пептида появляются в организме в результате расщепления одного белка-предшественника, препрогипокретина (препроорексина, рис. 3.2). Молекула орексина А довольно стабильна, тогда как орексин В при введении извне быстро распадается.

Подобно аминергическим нейронам, вроде уже упоминавшихся клеток синего пятна, орексинергические нейроны весьма немногочисленны (в полутораграммовом мозге крысы их всего 3200, а в тысячу раз большем по весу мозге человека — не более 80 тысяч), но их аксоны сильно ветвятся, иннервируя множество клеток в коре и во всех активирующих системах мозга, выделяющих все основные медиаторы: ацетилхолин, глютамат, ГАМК, мозговые амины (рис. 3.3). Интересно, что клетки VLPO орексиновых рецепторов не содержат, что, по-видимому, повышает надежность гипоталамического триггера (см. далее).



Распределение в мозге		
	Синее пятно Вентральная покрышка Вентромедиальный гипоталамус Ядра шва Латеродорзальная/ Педункулопонтинная покрышка Bed nucleus stria terminalis Паравентрикулярное таламическое ядро	Полукружное ядро Туберомаммиллярное ядро Дорзомедиальное ядро гипоталамуса Bed nucleus stria terminalis Паравентрикулярное таламическое ядро Паравентрикулярное гипоталамическое ядро

Рис. 3.2. Орексины и их рецепторы. Орексин А и орексин В происходят из общего белкового предшественника, препроорексина, из которого выщепляется более короткий полипептид проорексин. Действие орексинов опосредуется двумя метаботропными рецепторами, связанными с G-белком — OX1R и OX2R, причем рецептор 1 типа избирательно связывается только с орексином А, а рецептор 2 типа — неселективен и связывается с обоими орексинами. OX1R связан исключительно с Gq подклассом гетеротримерных G-белков, тогда как OX2R — с подклассом Gi/o и/или Gq. Распределение в мозге, синим — рецепторы 1 типа, коричневым — рецепторы 2 типа, черным — рецепторы обоих типов (см. цветную вклейку 1, рис. 17).

Источник: Matsuki, Sakurai, 2008.

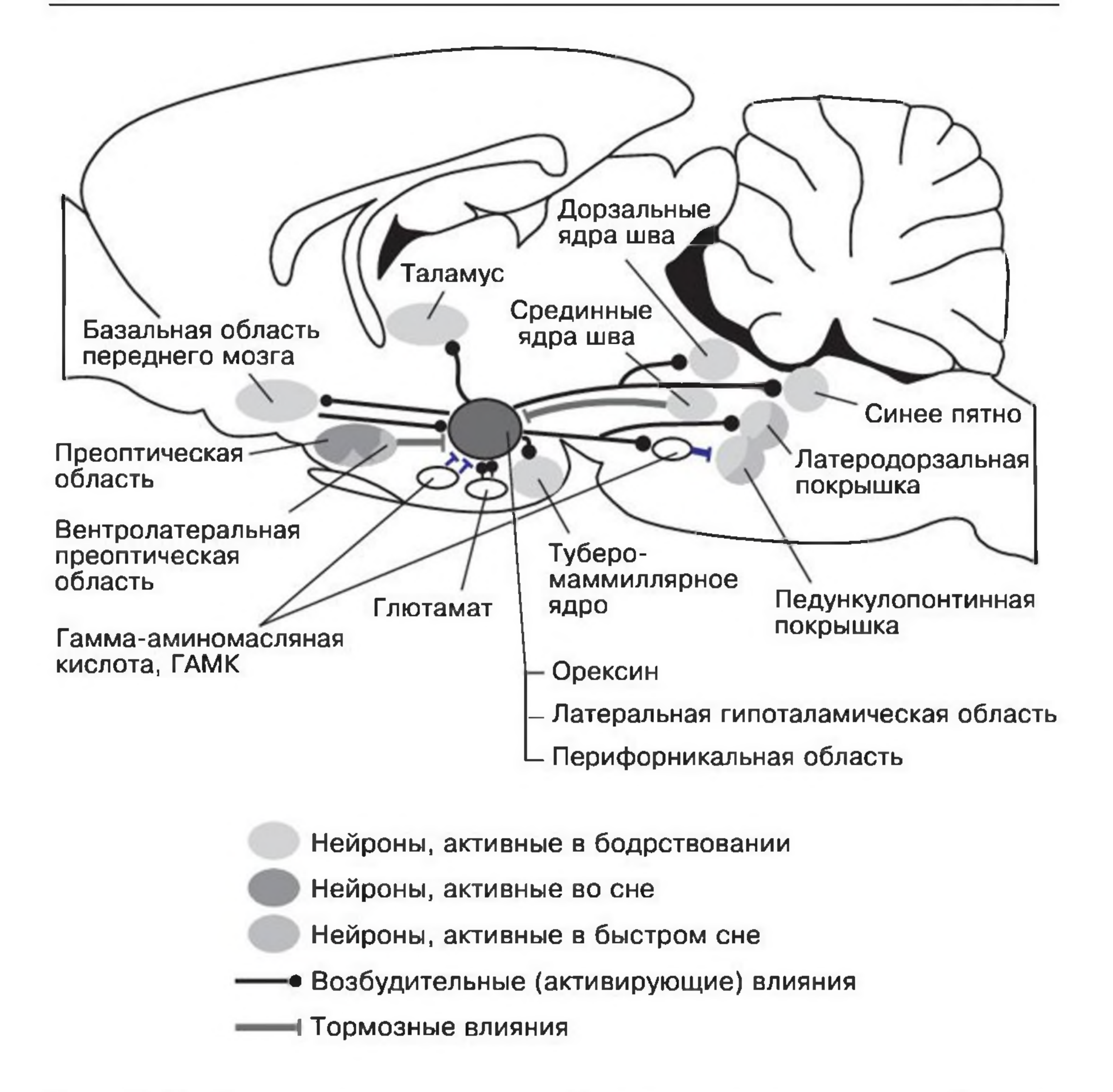


Рис. 3.3. Участие орексиновых нейронов в регуляции «сна–бодрствования» (см. цветную вклейку 1, рис. 18). Желтым цветом отмечены места скопления нейронов, активных в бодрствовании, синим — в медленном сне, розовым — в быстром сне. Возбуждающие влияния отмечены красными линиями с шариками на конце, тормозные — синими тупыми стрелками.

Источник: Matsuki, Sakurai, 2008.

Активируя аминергические, холинергические и глютаматергические «центры бодрствования», орексиновые нейроны вызывают реакцию пробуждения на ЭЭГ и поведенческое бодрствование. Через посредство локальных ГАМК-ергических интернейронов, а также ГАМК-ергических нейронов ретикулярной части черной субстанции они тормо-

зят «центр быстрого сна» в PPT. В свою очередь, орексиновые нейроны активируются холинергическими проекциями базальной области переднего мозга и глютаматергическими нейронами гипоталамуса и тормозятся — как ГАМК-ергическими нейронами «центра сна» VLPO и других отделов переднего гипоталамуса, так и серотонинергическими нейронами срединных ядер шва, также принимающими участие в переходе от бодрствования ко сну.

В большинстве нейронов орексин локализуется вместе с другим пептидом — динорфином. Многие орексиновые нейроны содержат также глютамат. Во всех орексиновых клетках гипоталамуса содержится особый секретируемый нейрональный белок NARP («пентраксин, регулирующий нейронную активность»), связанный с регуляцией синапсов и образуемый одним из «немедленных ранних генов» — представителем группы генов, которые быстро экспрессируются (активируются) в нейронах при повышении метаболической активности последних. Орексинергические нейроны проецируются, в частности, и на норадренергические клетки синего пятна, вызывая их деполяризацию — активацию, «подбуживание». Недостаток этой активации приводит к тому, что нейроны синего пятна приобретают «неприятную» способность внезапно «замолкать» не только во время быстрого сна, как им «положено», но и во время бодрствования, способствуя возникновению приступов нарколепсии (рис. 3.4). При этом внутривенное введение орексина А в дозе 3 мкг/кг эффективно устраняет симптомы нарколепсии у собак и нормализует цикл «бодрствование–сон», что подтверждает прохождение этого пептида через гемато-энцефалический барьер и создает основу для фармакологического лечения этой болезни (John et al., 2000).

Хотя *проявления* нарколепсии у человека и у собаки в целом почти тождественны, возникли серьезные сомнения в отношении сходства их *механизмов*. Достаточно сказать, что «собачья нарколепсия» — чисто генетическое заболевание, а человеческая — отнюдь нет! Она не передается по наследству, не является семейным или родственным заболеванием. Если один из однояйцовых близнецов страдает нарколепсией, то у второго подобное заболевание наблюдается лишь в 25% случаев! То есть у человека, в отличие

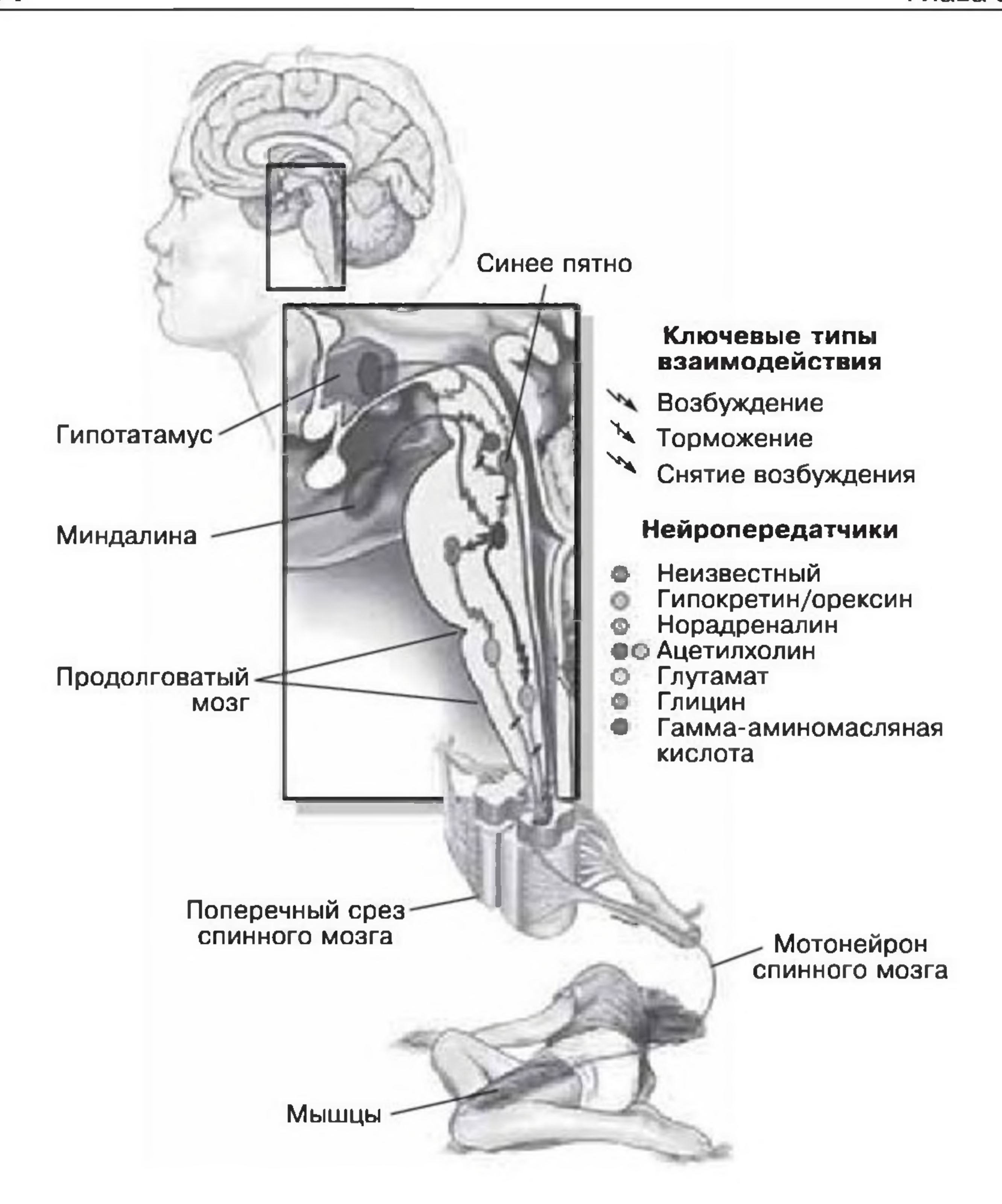


Рис. 3.4. Механизмы нарколепсии/катаплексии у человека. Показано взаимодействие различных систем головного и спинного мозга человека при катаплексическом приступе (см. цветную вклейку 1, рис. 19).

Источник: Siegel, 2000.

от собаки, наследственность лишь определяет некоторую предрасположенность к этому заболеванию, но вовсе его не гарантирует. Следовательно, имеется еще какой-то ключевой фактор, не связанный с генетическими явлениями, разрушающий орексиновую

систему у человека и таким образом имитирующий вышеописанные мутации у животных.

Французский ученый Э. Миньё, работающий в США, и его команда, изучая в качестве модели нарколепсию собак, обнаружили, что из-за точечной мутации гена собаки, кодирующего один из двух рецепторов орексина, конформация молекулы этого белка изменяется, и он становится неспособным связываться со своим лигандом. В это же время группа исследователей из медицинского института Говарда Хьюза при Техасском университете в Далласе, пользуясь только что опубликованной картой генома мышей, сумела вывести такую их линию, у которой с рецепторами орексина было все в порядке, но ген самого лиганда (точнее, его предшественника, белка препроорексина) отсутствовал. Эти мутантные мыши также демонстрировали нарколептический фенотип. Последующее изучение больных-нарколептиков показало, что в ликворе у них отсутствуют следы орексина, а в мозге (при посмертном вскрытии) — орексинергические нейроны гипоталамуса (рис. 3.5).

Причина разрушения этих нейронов при нарколепсии остается неясной, однако модельные эксперименты показали, что избыточная экспрессия человеческого гена *атаксин-3* (искусственно внедренного в генотип мыши), управляемого промотером[1] препроорексина, приводит к апоптотическому[2] разрушению орексиновых нейронов гипоталамуса и формированию нарколептического фенотипа (рис. 3.6).

В 1999–2000 гг. появились сообщения о том, что нарколепсия является, возможно, аутоиммунным заболеванием, подобным хорошо известному рассеянному склерозу, при котором иммунная система ошибочно атакует аксональный миелин нейронов центральной нервной системы, воспринимая этот белок как чужеродный. Еще в 1984 г. было показано, что 90% нарколептиков являются носителями особой разновидности группы генов лейкоцитарно-

---

1 Промотер — это та часть генетического локуса (т. е. фрагмента молекулы ДНК), которая сама не экспрессируется (т. е. не транскрибируется в РНК), но определяет пространственно-временные характеристики транскрипции остальной части локуса.

2 Апоптоз — программируемая клеточная смерть. Избыток апоптоза приводит к потере клеток, например при нейродегенеративных процессах.

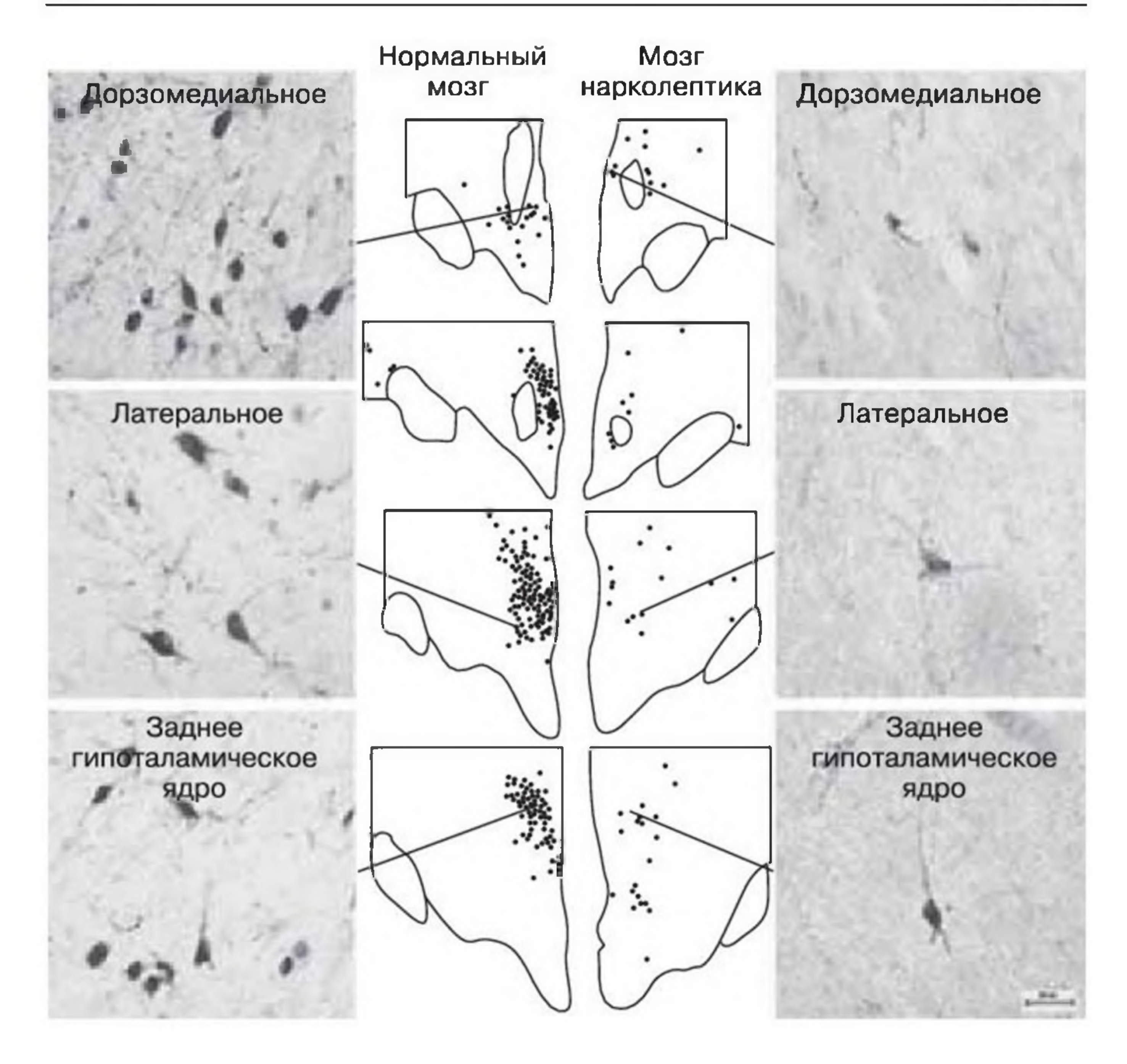


Рис. 3.5. Распределение меченных на орексин/гипокретин нейронов в мозге здорового человека (*слева*) и больного нарколепсией (*справа*). В здоровом мозге имеется около 70 000 содержащих орексин клеток, расположенных в гипоталамусе, медиальнее и латеральнее свода. А у нарколептика 90% таких клеток утеряно, однако оставшиеся нейроны сохраняют нормальную морфологию. Калибровка 50 мкм (см. цветную вклейку 1, рис. 20).

Источник: Siegel, 2004.

го антигена человека (HLA), тогда как в целом у населения эта разновидность встречается лишь в 25% случаев. Белки, кодируемые генами этой области, участвуют в предъявлении антигенов клеткам иммунной системы, и многие иммунные заболевания связаны с одной или несколькими разновидностями (гаплотипами)

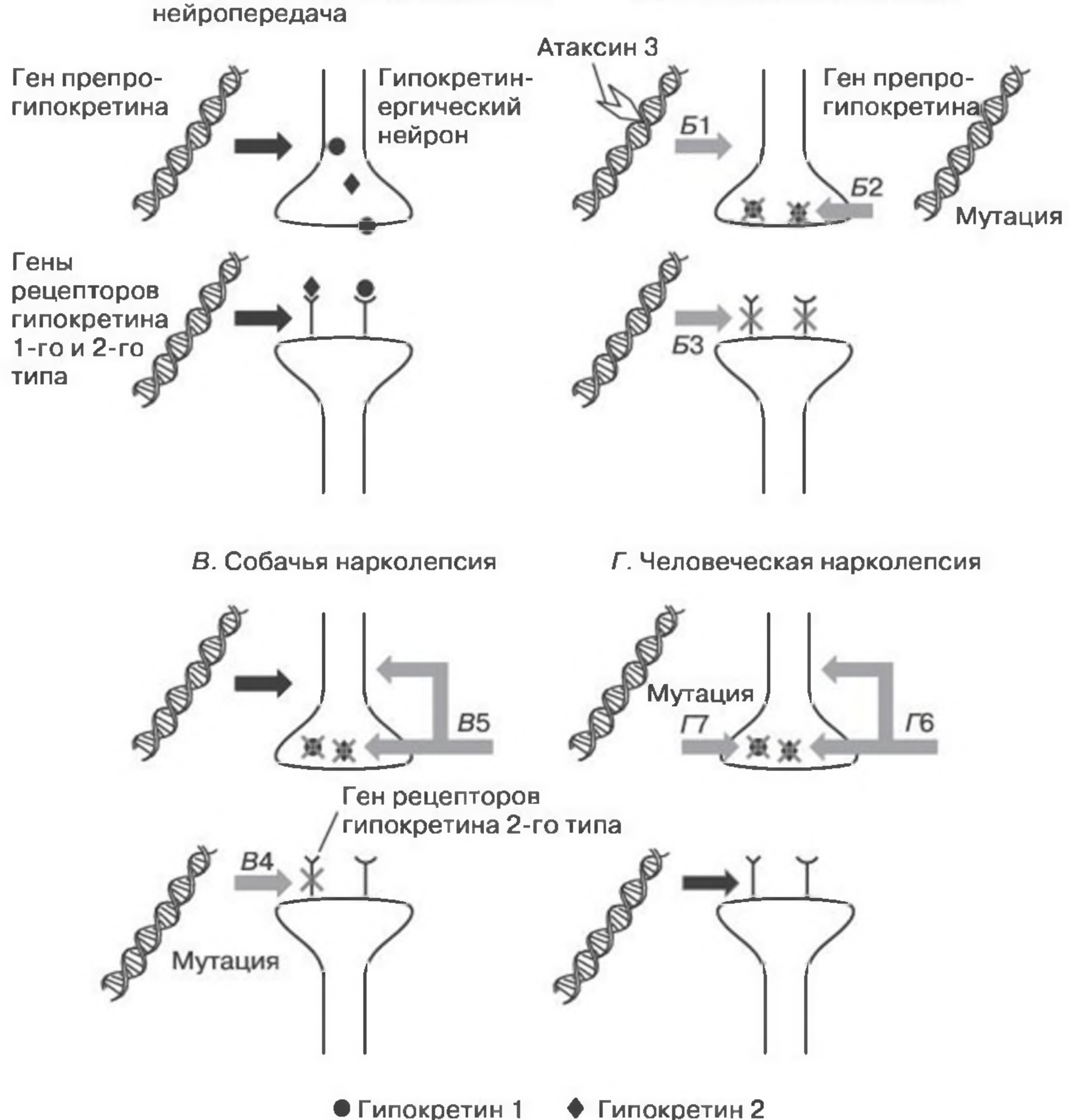


Рис. 3.6. Нормальная (*А*) и нарушенная (*Б–Г*) орексиновая нейропередача. *Б* — модель мышиной нарколепсии: дегенерация орексиновых нейронов у мышей вследствие избыточной экспрессии человеческого гена *атаксин-3* (искусственно внедренного в генотип мыши усеченного генного продукта болезни Мачадо–Джозефа) (*Б*1); орексин-лигандная недостаточность у препроорексин нокаутных мышей (*Б*2); орексин-рецепторная недостаточность у мышей, дубль-нокаутных по рецепторам 1 и 2 (*Б*3). *В* — модель собачьей нарколепсии: недостаточность по орексиновому рецептору 2 у аутосомно-рецессивной собаки, несущей мутацию гена рецептора орексина 2 (*В*4); спорадические случаи собачьей нарколепсии у собак с орексин-лигандной недостаточностью и дегенерацией орексиновых нейронов (*В*5). *Г* — человеческая нарколепсия: спорадические атаки, вызванные орексин-лигандной недостаточностью и дегенерацией орексиновых нейронов (*Г*6); мутация гена орексинового предшественника (единичный случай) (*Г*7).

Источник: Baumann, Bassetti, 2005.

группы HLA. Посмертное изучение мозга нарколептиков с помощью новейших иммуногистохимических методов антигенного восстановления, проведенное в лаборатории известного сомнолога Джерома Сигела из Лос-Анджелеса, выявило катастрофическую потерю ими 90% орексинергических нейронов и их проекций (аксонов), особенно заметную в тех областях, гденаблюдалась высокая насыщенность рецепторов 2-го типа (см. рис. 3.5). Анализ спинномозговой жидкости нарколептиков также выявил снижение орексина у них ниже уровня чувствительности метода (0,5 пг/мл), тогда как у здоровых людей в бодрствовании он составляет 50 пг/мл. Стало ясно, что, в отличие от экспериментальной нарколепсии у собак, вызываемой определенной точечной мутацией гена рецептора орексина 2-го типа, у человека нарколепсия является аутоиммунным заболеванием (см. рис. 3.6). Характерно, что появлению симптомов нарколепсии, как и другим аутоиммунным заболеваниям (например, ревматоидным поражениям сердца у человека), часто предшествует стрептококковая инфекция [Mignot, 2009]. Однако *что именно*, какое вещество является тем антигеном, против которого «восстает» иммунная система мозга человека, и почему она при этом поражает именно орексиновые клетки и не затрагивает, скажем, очень сходные с ними МСГ нейроны (см. далее), остается неизвестным. К тому же, эта задача уже не нейрофизиологии, нейрохимии и нейроанатомии, а нейроиммунологии.

В этой области также в последние годы достигнут значительный прогресс. Достаточно обоснованным выглядит теперь предположение, что избирательное аутоиммунное разрушение различных небольших специфических нейронных групп происходит и при основных психических заболеваниях, таких как шизофрения и биполярное расстройство (маниакально-депрессивный психоз) [Mignot, 2009]. Важнейшая же задача первых трех наук в настоящее время — это изучение орексиновой системы, так сказать, «по вертикали и горизонтали», т. е. ее формирование в ходе онтогенеза (индивидуального развития) и сравнительное ее изучение у различных животных, стоящих на разных уровнях развития с целью реконструкции того, как происходила эволюция этой системы мозга.

Орексиновая система относится к числу регуляторов бодрствования. Ее нейроны весьма активны в бодрствовании, особенно при

ориентировочно-исследовательском поведении подопытных животных, и очень слабо разряжаются в обеих фазах сна. Введение орексина в желудочки мозга крыс дозозависимо удлиняет бодрствование и подавляет сон. Роль орексиновых нейронов в регуляции цикла «бодрствование–сон» заключается, видимо, в некоторой критически важной дополнительной активации пробуждающих систем головного мозга, их, так сказать, «подбуживании», «активации активаторов», которая придает надежность и устойчивость всей этой системе. Орексиновую нейронную сеть образно сравнивают с той прижимающей пружиной (или давящим на кнопку пальцем), которой непременно снабжается всякий электрический переключатель — триггер, чтобы его контакты были всегда зафиксированы в том или ином положении, и кнопка произвольно не «болталась». Соответственно, недостаточность орексиновой системы приводит к формированию нарколептического фенотипа со свойственными ему нарушениями строгой координации между механизмами бодрствования, медленного и быстрого сна, в то время как сами эти механизмы остаются неповрежденными (рис. 3.7, 3.9).

Кроме проекций на кору и компоненты системы восходящей активации, орексиновые нейроны перифорникальной области латерального гипоталамуса посылают свои проекции и к «центру сна» VLPO. Однако, как уже отмечалось выше, последний не содержит орексиновых рецепторов. Следовательно, орексиновые нейроны латерального гипоталамуса активно участвуют в поддержании бодрствования, но не имеют реципрокных связей с ГАМК-ергическими нейронами VLPO и, соответственно, являются «внешними» по отношению к триггерному механизму «бодрствования–сна». И именно такое положение орексиновой системы позволяет ей играть роль стабилизатора поведенческих состояний, минимизируя переходы от бодрствования — ко сну и обратно. В то время как у людей и животных с признаками нарколепсии число таких переходов резко увеличено. Хотя орексиновый «центр бодрствования» не управляет «центром сна» VLPO, последний проецируется в латеральный гипоталамус и тормозит орексиновые нейроны, не давая им разряжаться во сне.

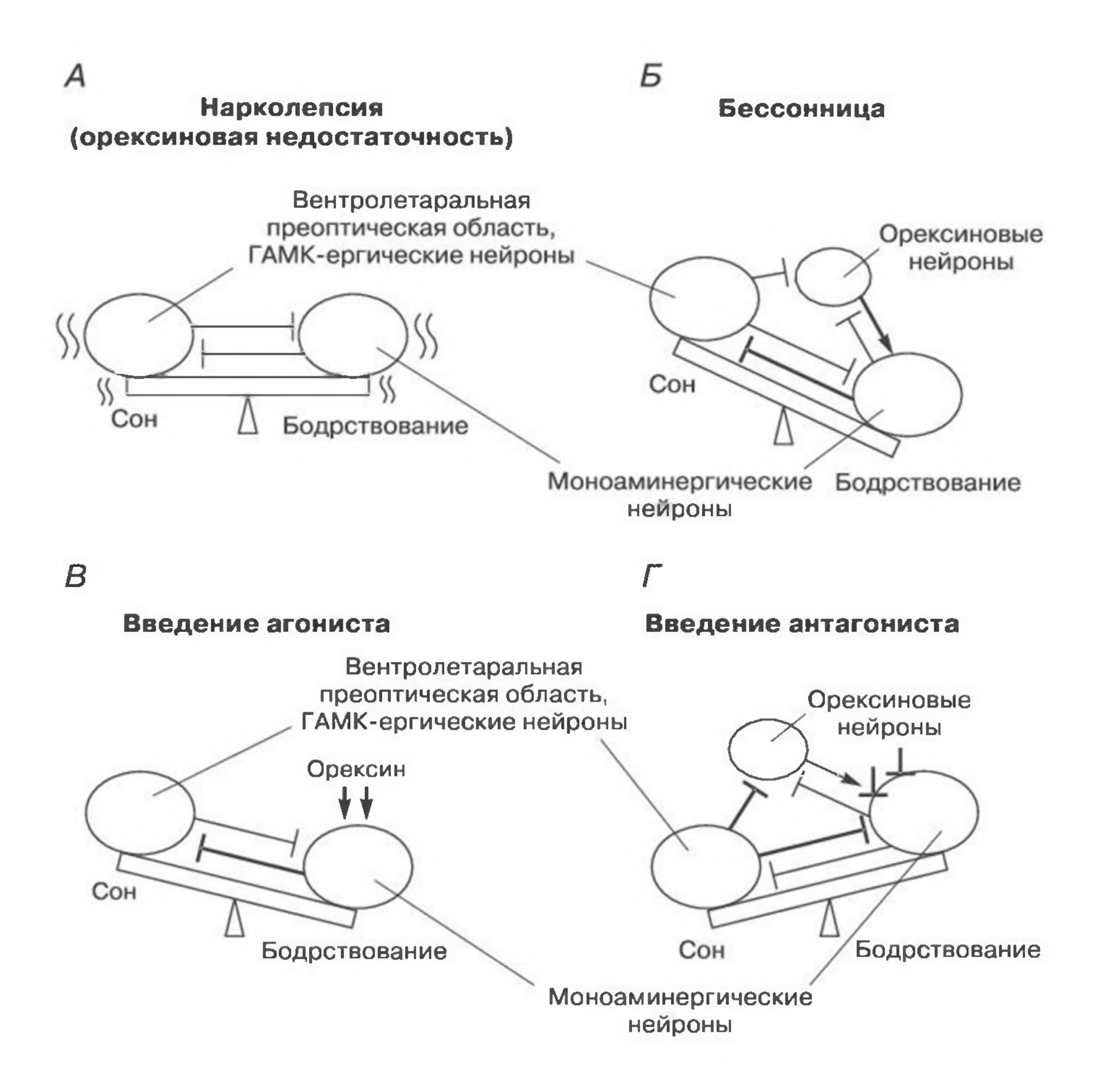


Рис. 3.7. Роль орексиновой системы в формировании нарколептического и инсомнического фенотипов.

Источник: Matsuki, Sakurai, 2008.

Острые стрелки — активирующие влияния, тупые стрелки — тормозящие. *А* — орексиновая недостаточность. *Вверху — нарколепсия.* Система медленного сна, представленная на схеме ГАМК-ергическими нейронами ВЛПО, и система бодрствования, представленная моноаминергическими нейронами ствола, взаимно тормозящие друг друга, находятся в состоянии неустойчивого равновесия, что отражается

в нестабильности системы бодрствования-сна и частых неадекватных переходах между состояниями. *Введение агониста орексиновых рецепторов* (*внизу*) вызывает активацию моноаминергической систем и коры больших полушарий и торможение «центра сна», поддерживает состояние бодрствования и стабилизирует всю систему. *Б* — орексиновая избыточность. *Вверху — бессонница.* Повышенная активность орексиновой системы вызывает чрезмерную активацию моноаминергических «центров бодрствования», которые, в свою очередь, тормозят ГАМК-ергический «центр сна» ВЛПО. Баланс системы нарушается в пользу бодрствования за счет сна. В этой ситуации *введение антагониста орексиновых рецепторов* (*внизу*) приводит к торможению моноаминергических нейронов, активации ГАМК-ергических нейронов ВЛПО и усилению процессов сна.

Орексиновые нейроны гипоталамуса тесно переплетаются и взаимодействуют с морфологически очень схожими клетками, содержащими другой пептид, называемый меланин-концентрирующим гормоном (МКГ, Melanin-Concentrating Hormone, MCH). Это вещество, первоначально выделенное из гипофиза лосося, было затем обнаружено в гипоталамусе лабораторных крыс; разумеется, присутствует оно и в мозге человека. Описан белок — предшественник МКГ и кодирующий его ген. МКГ представляет собой 19-членный циклический пептид, близкий по строению к семейству соматостатина. В мозге крысы имеется около 12 тысяч нейронов, содержащих МКГ, расположенных главным образом в латеральном гипоталамусе и *zona incerta*; небольшая представленность этого пептида выявлена также в ретикулярной формации моста и каудальной части латеродорзальной покрышки.

В головном мозге млекопитающие нейроны, содержащие орексин и МКГ, образуют взаимоперекрывающиеся проекции в кору больших полушарий; гиппокамп; миндалину; *nucleus accumbens* перегородки; сам гипоталамус, включая гистаминергические нейроны его задней части; таламус; холинергические клетки базальной области переднего мозга; дофаминергические клетки вентральной области покрышки; норадренергические нейроны синего пятна и серотонинергические клетки ядер шва (рис. 3.8). Большинство нейронов, содержащих МКГ, содержат также пептиды семейства CART (Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcripts). По крайней мере часть МКГ нейронов содержит ГАМК.

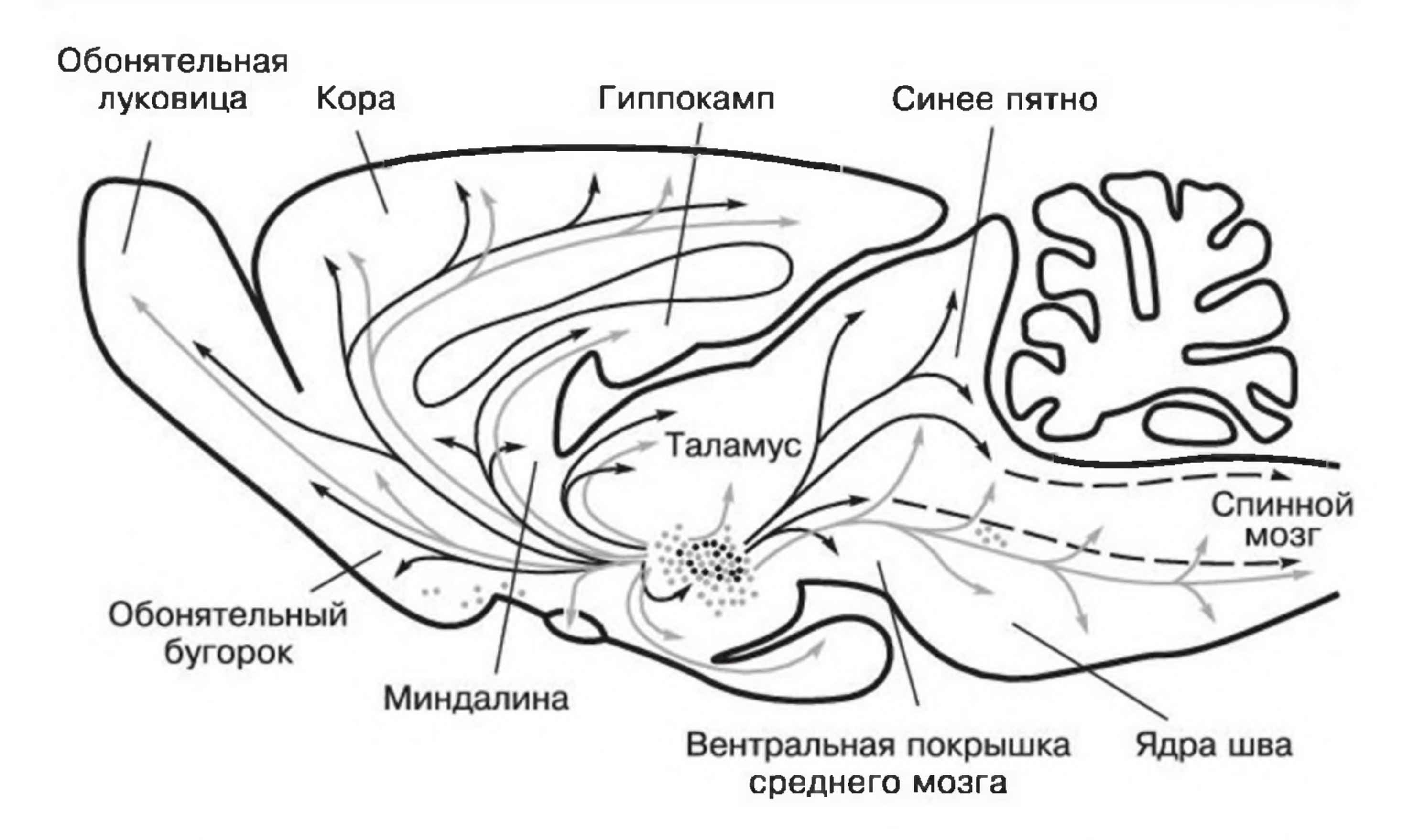


Рис. 3.8. Нейроанатомическое расположение проекций систем орексина/гипокретина (*красным*) и МКГ (*зеленым*) (см. цветную вклейку 2, рис. 21).

Схематическое изображение саггитального среза мозга крысы. Точки показывают распределение и относительную насыщенность клеточных тел, экспрессирующих орексин/гипокретин и МКГ. Видно, что обе системы проецируются в главные «центры бодрствования» головного мозга, в том числе на норадренергические клетки синего пятна, гистаминергические нейроны заднего гипоталамуса, холинергические клетки базальной области переднего мозга, серотонин-выделяющие клетки ядер шва и дофаминергические нейроны вентральной покрышки.

Источник: Adamantidis, de Lecea, 2008.

Обнаружены два рецептора МКГ, распределение которых в мозге соответствует распределению рецепторов орексина. Система МКГ является тормозной, реципрокной по отношению к нейронам орексина: МКГ нейроны очень слабо разряжаются в бодрствовании и медленном сне, но весьма активны в быстром. Внутрижелудочковое введение МКГ крысам в дозах 0,2, 1 и 5 мкг вызывает дозозависимое увеличение периодов быстрого сна без изменения средней длительности каждого периода, а также небольшое увеличение представленности медленного сна.

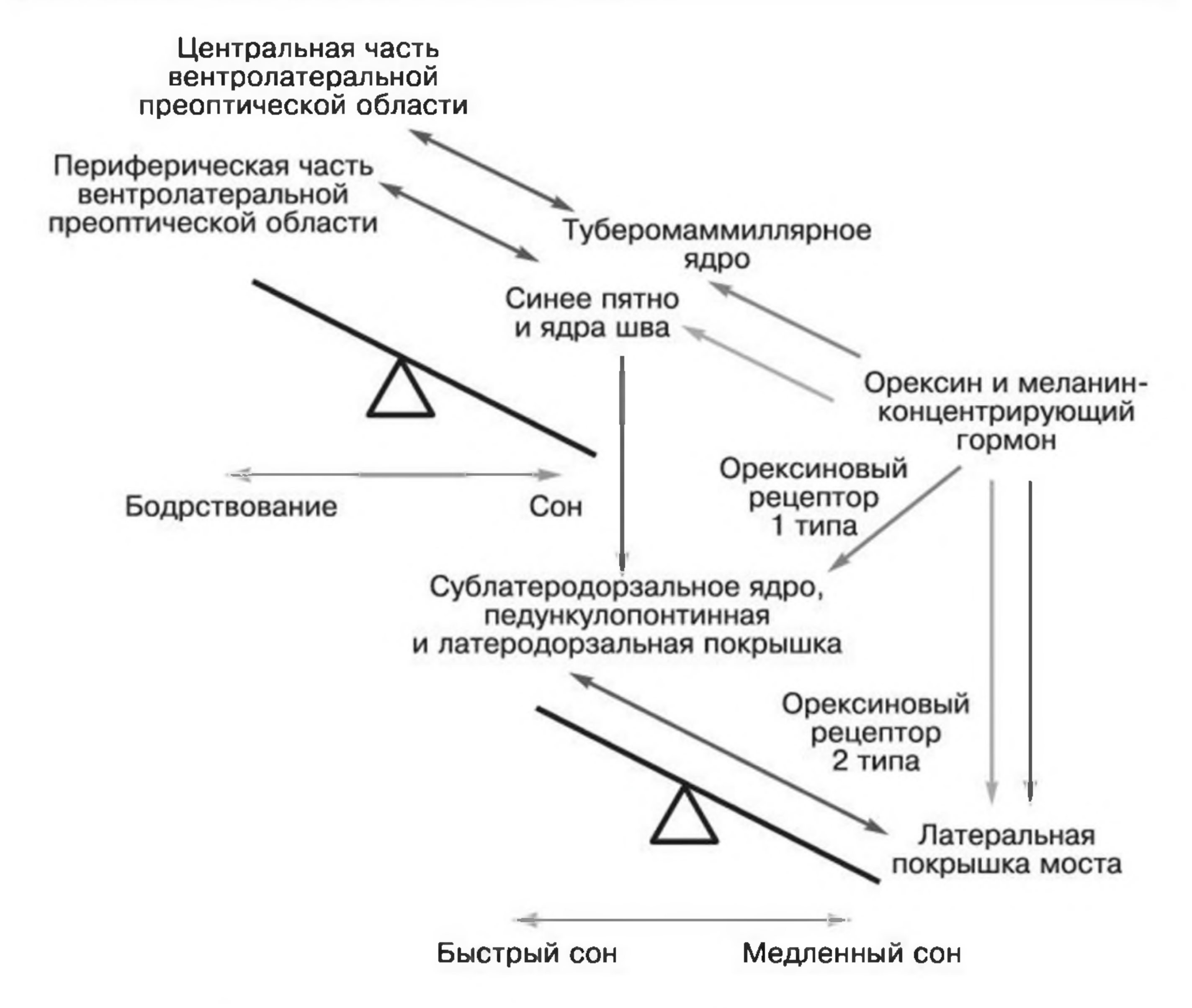


Рис. 3.9. «Двойной переключатель» в нашем мозге (см. цветную вклейку 2, рис. 22).

Верхняя часть: триггер «бодрствование–сон», нижняя: триггер «медленный сон — быстрый сон». Обе половины связаны между собой орексиновым мостиком. VLPO и системы восходящей активации, в особенности аминергические, формируют реципрокный тормозной переключатель, управляющий переходом от бодрствования ко сну. Когда периферическая часть VLPO активна, она усиливает подавление аминергических ядер ствола, блокирующих ключевой активирующий вход к популяции нейронов **REM-off**, и тем самым создает условия для усиления влияния популяции **REM-on** нейронов. Последняя, в свою очередь, активирует множество стволовых и спинальных проводящих путей, ответственных за отдельные проявления различных признаков быстрого сна. Орексиновые/гипокретиновые нейроны играют роль «пальца», который нажимает на переключатель, фиксируя его в положении «бодрствование», в которое он перекидывается под воздействием восходящей активирующей системы. Аналогичным образом на второй (*нижней*) половине триггера активирующие орексиновые

входы к тормозным ГАМК-ергическим клеткам vlPAG-LPT в норме блокируют появление феноменов быстрого сна в бодрствовании, но в медленном сне постепенно замолкают, и реализация быстрого сна становится возможной. Ослабление орексинового притока при нарколепсии создает предпосылки как для нежелательного частого переключения верхнего триггера, так и для неожиданного появления признаков быстрого сна (катаплексии, атонии, гипнагогических галлюцинаций, сновидений) прямо во время бодрствования, без переброски нижнего триггера. Нейроны, содержащие меланин-концентрирующий гормон (МСН), проецируются на те же клетки, что и орексиновые нейроны, но оказывают противоположный эффект (главным образом, тормозной) и имеют противоположный рисунок активности (активны главным образом в быстром сне). *Источник*: Lu et al., 2006.

Эти эффекты реализуются посредством комбинированного воздействия МКГ и ГАМК, по-видимому, через торможение орексинергических, аминергических и ГАМК-ергических нейронов, которые сами тормозят быстрый сон (так называемые **REM-off**). Система МКГ остается незатронутой у больных нарколепсией, и какой либо-патологии, связанной с нарушением деятельности этой системы, пока не выявлено[1]. Считается, что система МКГ ответственна за торможение механизмов пробуждения и не столько за регуляцию собственно механизмов быстрого сна, сколько за поддержание их гомеостаза (см. рис. 3.9).

Еще в 1916 г. венский невролог фон Экономо (рис. 3.10) описал синдром *encephalitis letargica*, или «сонную болезнь», возникавшую в результате проникновения в мозг неизвестного вируса, пандемия которого началась во время Первой мировой войны и спонтанно прекратилась к концу 1930-х годов. Бóльшая часть больных, исследованных фон Экономо, страдала от непреодолимой сонливости, а меньшая — от бессонницы, невозможности уснуть. Тщательное изучение патологоанатомического материала привело фон Экономо к выводу, что «центр бодрствования», разрушение которого вирусом вызывало «сонную болезнь», расположен где-то на уровне соединения ствола и межуточного мозга, а «центр сна», разрушение которого вызывало инсомнию, — в переднем гипоталамусе. В дальнейшем он описал и промежуточную область

---

1 В настоящее время разрушение МКГ-содержащих нейронов рассматривается в качестве одной из возможных причин развития болезни Паркинсона (Torterolo et al. Melanine-concerning hormone — a new sleep factor? // Front. Neurosci. 2011. V. 2. Article 14. www.frontiersin.org).



Рис. 3.10. Константин фон Экономо (1876–1931)

в задне-латеральном гипоталамусе, разрушение которой, по его мнению, вызывало симптомы нарколепсии (рис. 3.11). Через много десятилетий, в самом конце XX века, все три открытия фон Экономо были блестяще подтверждены. Теперь мы знаем, что через ростральную часть ствола проходят оба потока активирующих кору импульсов, что в переднем гипоталамусе локализуется ГАМК-ергический «центр медленного сна», а в срединной его части расположены орексиновые нейроны, ответственные за «правильное» включение «центра быстрого сна».

Открытие орексиновой/МКГ системы — крупнейшее достижение нейронаук, которым они завершили XX век, столь богатый революционными достижениями в этой области. Природа нарколепсии, болезни, остававшейся загадкой на протяжении 120 лет, была раскрыта за 2,5 года, продемонстрировав всю мощь и гибкость современной науки. Эта история снова (в который уже раз!) доказывает, что самые, казалось бы, далекие от практических задач работы в фундаментальной науке неожиданно приводят к наиболее значительным достижениям в медицине: раскрытию истинных причин тяжелых заболеваний, новым методам диагностики и лечения, принципиально новым лекарственным средствам. И наоборот, «экономия» на фундаментальных исследованиях, которые кажутся невеждам слишком «абстрактными», «оторванными от жизни», приводит к полному прекращению всякого прогресса в прикладных исследованиях, к их полной остановке «в бессильи умственного тупика»...

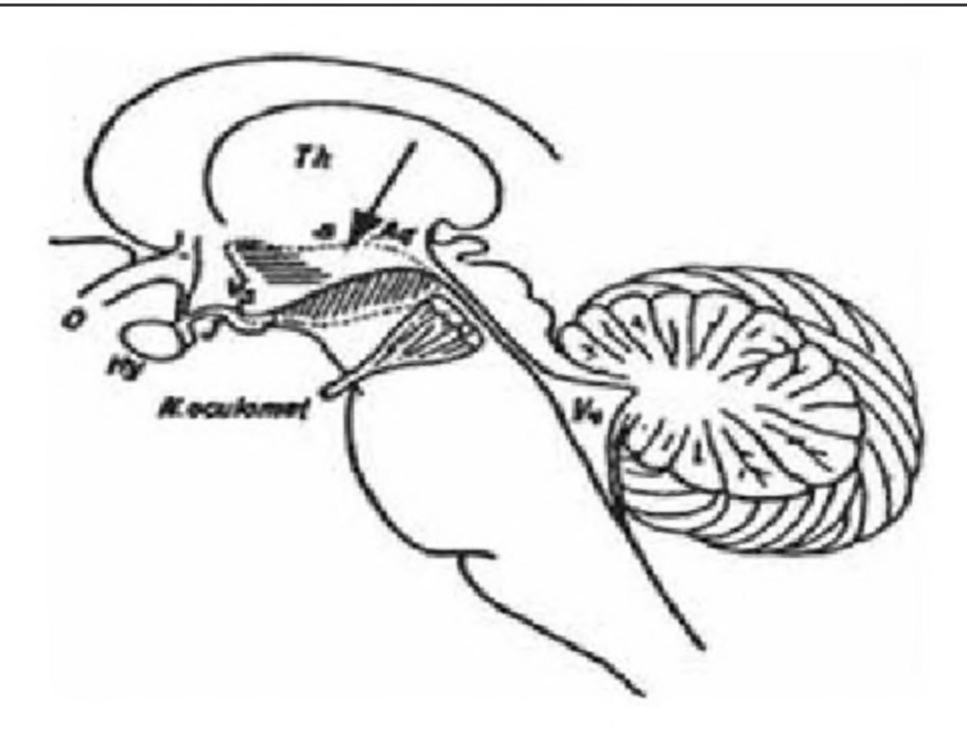


Рис. 3.11. Рисунок К. фон Экономо (1916 г.)

Активная роль мозга в регуляции «бодрствования–сна» была впервые выявлена в 1916 г., когда К. фон Экономо выполнил посмертный анализ мозга жертв вирусного энцефалита, глубоко затрагивавшего регуляцию «бодрствования–сна» (так называемый *encephalitis lethargica* или «сонная болезнь фон Экономо»). Как видно из рисунка самого фон Экономо, приведенного в его клинико-анатомических исследованиях, разрушения в области среднего мозга и заднего гипоталамуса (диагональная штриховка) вызывают избыточную сонливость. Разрушения же в области базальных структур переднего мозга и переднего гипоталамуса (горизонтальная штриховка) вызывают, наоборот, глубокую бессонницу. Фон Экономо также отметил, что разрушения между двумя вышеуказанными областями (отмечено стрелкой), включающие латеральный гипоталамус, вызывают нарколепсию.

Источник: Saper et al., 2005.

Литература

Adamantidis A., de Lecea L. Physiological arousal: a role for hypothalamic systems // Cell. Mol. Life Sci. 2008. V. 65. P. 1475–1488.

Baumann C. R., Bassetti C. L. Hypocretins (orexins): clinical impact of the discovery of a neurotransmitter // Sleep Medicine Reviews. 2005. V. 9. P. 253–268.

Ferguson A. V., Samson W. J. The orexin/hypocretin system: a critical regulator of neuroendocrine and autonomic function // Frontiers in Neuroendocrinology. 2003. V. 24. № 1. P. 141–150.

John J. et al. Cataplexy-active neurons in the hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior // Neuron. 2004. V. 42. № 5. P. 619–634.

John J., Wu M.-F., Siegel J. M. Systemic Administration of hypocretin-1 reduces cataplexy and normalizes sleep and waking durations in narcoleptic dogs // Sleep Research Online. 2000. V. 3. No. 1. P. 23–28.

Kilduff T. S., Peyron C. The hypocretin/orexin ligand–receptor system: implications for sleep and sleep disorders // TINS. 2000. V. 23. № 8. P. 359–365.

Kilduff T. S. Hypocretin/hypocretin: maintenance of wakefulness and a multiplicity of other roles // Sleep Med. Rev. 2005. V. 9. P. 227–230.

Lu J., Sherman D., Devor M., Saper C. B. A putative flip-flop switch for control of REM sleep // Nature. 2006. V. 441. No. 7093. P. 589–594.

Matsuki T., Sakurai T. Orexins and orexin receptors: from molecules to integrative physiology // Orphan G-protein-coupled receptors and novel neuropeptides (Results Probl. Cell Differ. V. 46) / Eds. Civelli O., Zhou Q.-Y. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 2008. P. 27–55.

Mignot E. Perspectives in narcolepsy and hypocretin (orexin) research // Sleep Medicine. 2000. V. I. № 1. P. 87–90.

Mignot E. Narcolepsy as a model for brain autoimmune diseases // Frontiers in neuroscience. 2009. V. 3. No. 3. P. 426–427.

Sakurai T. Physiological reviews: roles of hypocretin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis // Sleep Med. Rev. 2005. V. 9. P. 231–242.

Saper C. B., Scammell T. E., Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms // Nature. 2005. V. 437. P. 1257–1263.

Scammel T. E. An eye-opening perspective on orexin neurons // Current Biology. 2001. V. 11. P. R769–R771.

Siegel J. M. Hypocretin (orexin): Role in normal behavior and neuropathology // Annual Review of Psychology. 2004. V. 55. № 2. P. 125–148.

Siegel J. M., Moore R., Thannickal T., Nienhuiset R. A brief history of hypocretin/orexin and narcolepsy // Neuropsychopharmacology. 2001. V. 25. № S5. P. 14–20.

Siegel J. M. Narcolepsy // Scientific American. 2000. V. 282. P. 76–81.

Torterolo P., Sampogna S., Morales F. R., Chase M. H. MCH-containing neurons in the hypothalamus of the cat: Searching for a role in the control of sleep and wakefulness // Brain Research. 2006. V. 1119. No. 1. P. 101–114.

Wurtman R. J. Narcolepsy and the hypocretins // Metabolism. Clinical and Experimental. 2006. V. 55. Suppl 2. P. 36–39.

Глава 4

Биологические часы: механизмы циркадианной ритмики

Под циркадианными ритмами подразумевают физиологические и психические явления, возникающие с периодом около суток. Механизмы циркадианной ритмики в настоящее время хорошо изучены. Они связаны с активностью «биологических часов».

Биологические часы — это внутриклеточный универсальный автономный молекулярный механизм, работающий в клетках самых разных организмов — от древнейших бактерий-прокариот до бактерий-эукариот, растений, беспозвоночных и позвоночных животных, включая человека [Panda et al., 2002]. Основная роль этого «генератора тактовых импульсов» — поддерживать собственный ритм молекулярно-биохимических реакций, близкий к 24 ч, и управлять ритмической экспрессией генов различных клеток организма, вовлеченных в физиологические, обменные и поведенческие процессы. Биологические часы обладают тремя главными свойствами: 1) способностью к автономному «ходу» в отсутствие внешних циркадианных воздействий (подобно нашим обычным часам); 2) способностью к синхронизации, переустановке в соответствии с местным солнечным временем (как мы это делаем с обычными часами, когда пересекаем часовые пояса); 3) способностью к температурной компенсации (т.е. не «убегать» и не «отставать» при изменении окружающей температуры; такое устройство также имеется в обычных часах).

Главная часть биологических часов — центральный осциллятор — расположен в супрахиазмальных ядрах переднего гипоталамуса (СХЯ) [Aton, Herzog, 2005] (рис. 4.1). Билатерально симметричные СХЯ лежат над зрительным перекрестом с каждой стороны III желудочка и содержат всего несколько тысяч нейронов — у крысы и около 20 тысяч — у человека (рис. 4.2).

Подчиненные ей вторичные осцилляторы, местные биологические часы, разбросаны по большей части органов и тканей млекопитающих. Для ритмической активности СХЯ не нужна нейронная сеть: каждый нейрон СХЯ является самостоятельным генетически



Рис. 4.1. СХЯ под микроскопом.
Источник: G. Sutton. Sleep and Dreaming. 2005.

запрограммированным осциллятором, периодичность «хода» которого определяется скоростью определенных биохимических реакций в клетке. В начале 1970-х гг. существование гена циркадианной ритмики было обнаружено, как это обычно и бывало, на мутантах классического объекта — плодовой мушки (дрозофилы). В середине 1980-х гг. этот ген, названный *per* (period), был идентифицирован в генотипе дрозофилы, а в конце минувшего века его гомологи были выявлены в генотипе мыши вместе с несколькими другими функционально связанными генами — *clock, bmal1, tim* и др. После этого в течение нескольких лет была полностью раскрыта внутриклеточная транскрипционно-трансляционная петля обратной связи, лежащая в основе механизма «молекулярных часов», включающая позитивные элементы *clock* и *bmal1*, негативные элементы *per*, *cry* и *tim* и регуляторный элемент — киназу CSNK-1ε. Сущность этой молекулярной машины заключается в синтезе белков, которые с определенной периодичностью подавляют собственный синтез, распадаются и вновь синтезируются. Молекулярно-генетические механизмы осцилляции СХЯ тщательно изучены и подробно описаны в ряде обзоров (см. список в конце главы).

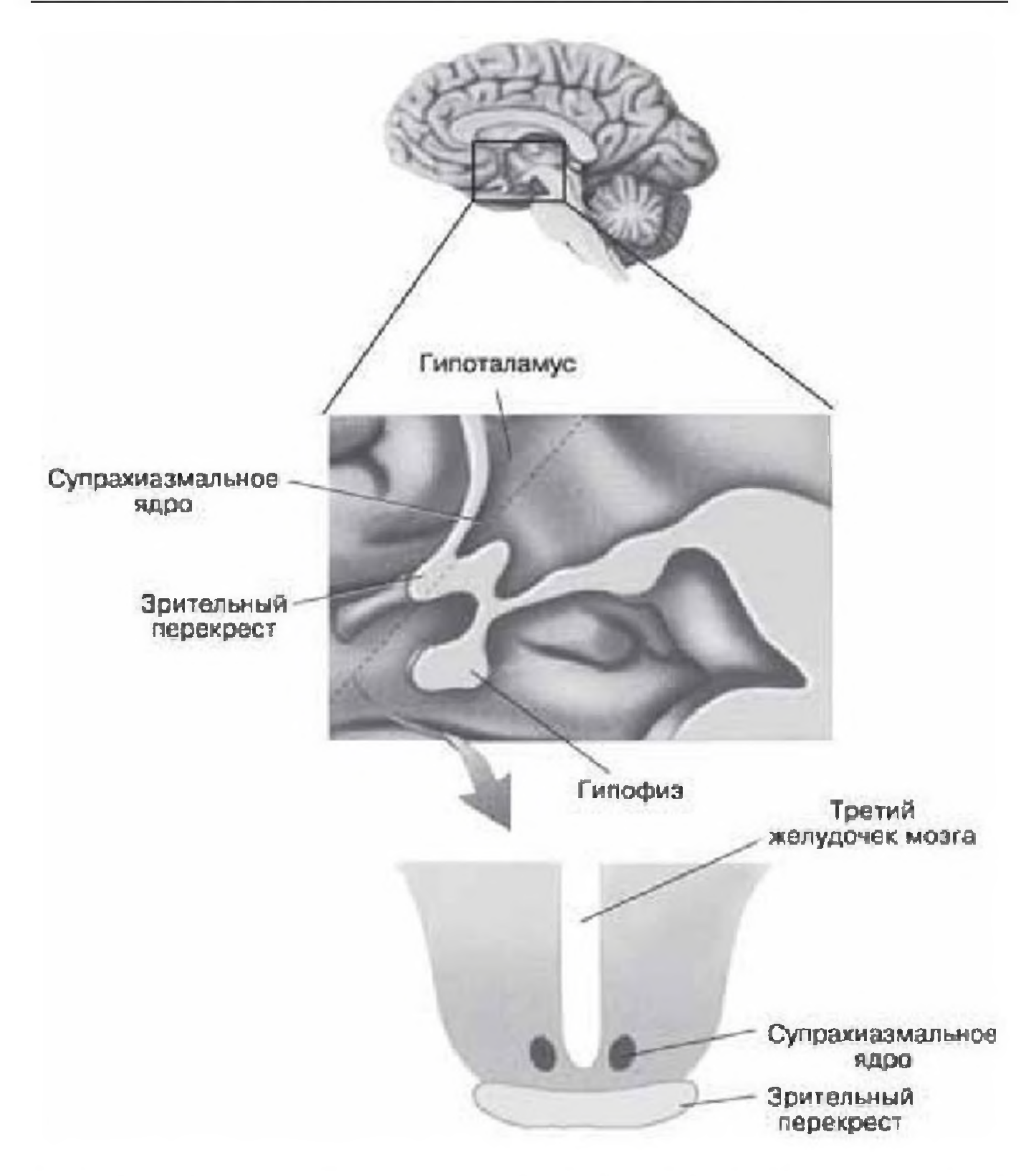


Рис. 4.2. Расположение СХЯ в мозге человека. *Вверху* — мидсагиттальный срез мозга; часть, отмеченная прямоугольником, показана в увеличенном виде в середине; *внизу* — срез по пунктирной линии, указанной на среднем рисунке, увеличенный и развернутый перпендикулярно зрителю. СХЯ — пара крошечных скоплений нейронных тел, расположенных над зрительным перекрестом по обе стороны третьего желудочка мозга. В каждом ядре по 10 000 нейронов, лежащих на пути от зрительного рецептора в сетчатке к регуляторным центрам гипоталамуса (см. цветную вклейку 2, рис. 23).

Источник: Bear MF, Connors B, Paradiso M. Neuroscience: Exploring the Brain. Lipincott, Williams, and Wilkins, Baltimore. 2000.

Вкратце, в работе циркадианного осциллятора (рис. 4.3) участвуют два транскрипционных фактора bHLH (basic Helix-Loop-Helix, основные факторы типа спираль—петля—спираль), содержащие домен PAS, а также гены *clock*[1] (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput, **Clk**), *tim* (timeless) и *bmal1* (Brain and Muscle Aryl hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator (ARNT)-Like-1, **BMAL1**). В нейронах СХЯ внутриклеточный уровень белка CLOCK остается стабильным на протяжении суток, тогда как уровень экспрессии гена *bmal1* высок в начале субъективного дня и низок в начале субъективной ночи. Высокий уровень белка BMAL1 способствует образованию гетеродимеров BMAL1– CLOCK (**BMAL1–Clk**). Эти гетеродимеры управляют транскрипцией трех периодических генов млекопитающих — *per1, per2* и *per3*, двух генов криптохрома — *cry1 и cry2*, и гена ядерного рецептора и транскрипционного репрессора REV–ERBα путем связывания с их соответствующими последовательностями CACGTG в области **E-Box**[2], присутствующими в промотерах других центральных часовых генов (*central clock genes*), и генов, контролируемых биологическими часами (*clock-controlled genes*, **CCG**). Гетеродимер BMAL1–**CLOCK** (**BMAL1–Clk**) может также тормозить транскрипцию гена *bmal1*. Белок REV–ERBα (**Rev–Erbα**) после синтеза проникает в ядро и подавляет транскрипцию генов *bmal1* и *cry* (**BMAL1** и **Cry**).

Другой кластер генов управляется белком **RORA** (Retinoid acid receptor related Orphan Receptor A), ядерным рецептором, который чувствителен к подавлению со стороны белка REV–ERα_(**Rev–Erbα**) и, таким образом, экспрессируется синфазно с белком **bMAL1** [Guillaumond et al., 2005]. Белковый комплекс REV-ERBα/RORA (**Rev–Erbα/RORA**) участвует в активации экспрессии генов во время циркадианной ночи, т.е. синфазно с белком **BMAL1** и в противофазе с осцилляциями белка PER2 (**Per2**). Поскольку белки PER (**Per**), в частности, PER2 (**Per2**), накапливаются в цитоплазме, они подвергаются фосфорилированию (**P**) одним из ферментов-киназ, **CSNK-Iε** (Casein Kinase-I-Epsilon).

1 Этот ген открыт крупнейшим американским нейробиологом и генетиком (японского происхождения) Джозефом Такахаши с сотрудниками в 1997 г.

2 E-box — это участок ДНК, функционально находящийся в области промотера данного гена и усиливающий транскрипцию последнего.

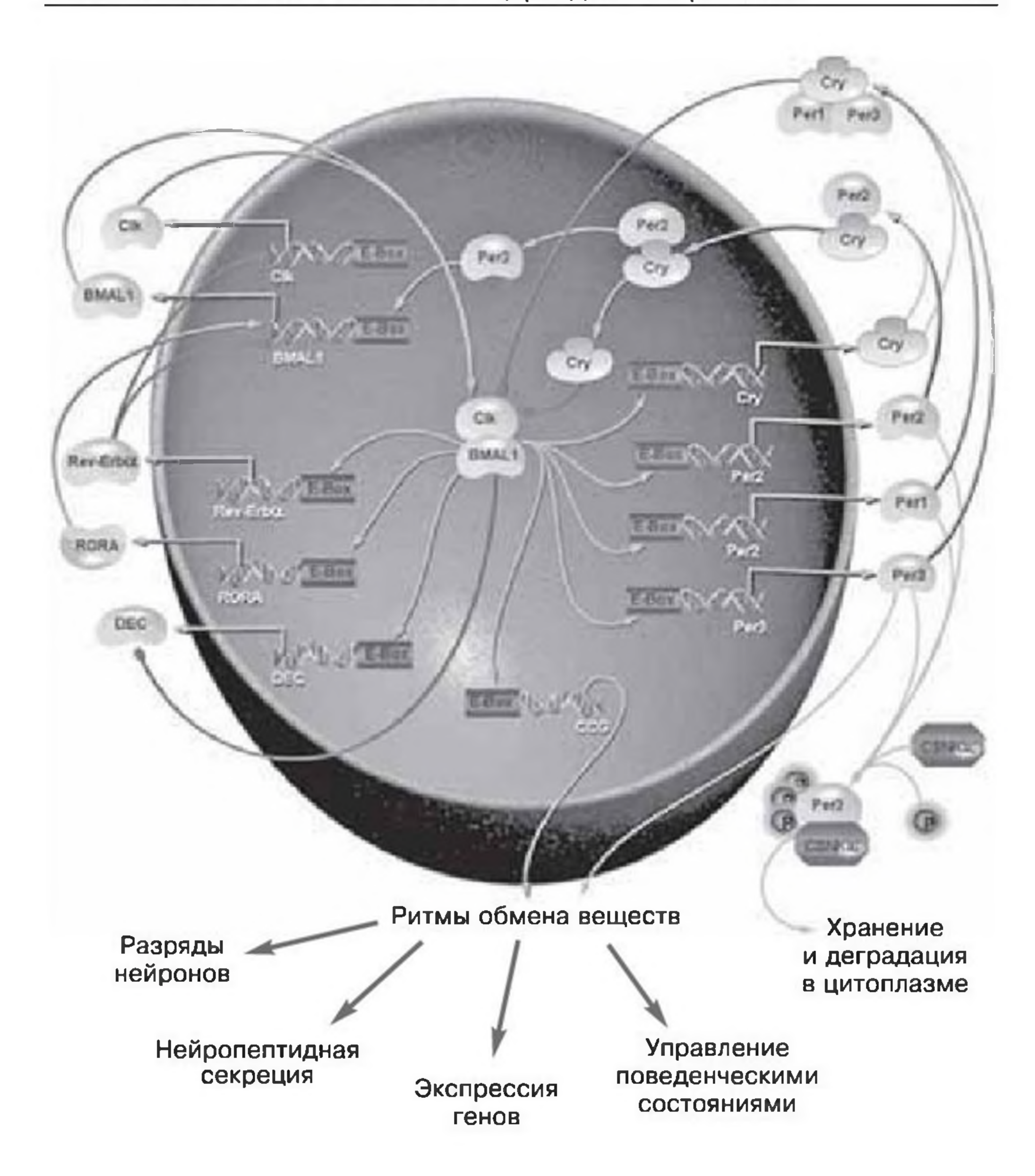


Рис. 4.3. Биологические часы — центральный осциллятор. Темный круг — ядро нейрона СХЯ, белая область — цитоплазма. Суточный цикл поддерживается в нейронах СХЯ с помощью транскрипционно-трансляционной петли обратной связи, включающей позитивные элементы Clk и Bmal1, негативные элементы Per, Cry и Tim (не показан) и регуляторный элемент CSNK-1ε. Пояснения — в тексте (сокращения выделены жирным шрифтом) (см. цветную вклейку 2, рис. 24).

Источник: www.sabiosciences.com.

Фосфорилированные формы белков PER (**Per**) являются нестабильными и деградируют путем убиквитинирования[1]. Однако позже в ходе субъективного дня в цитоплазме накапливается белок CRY (**Cry**), способствуя образованию стабильных комплексов CSNKIε/PER/CRY (**CSNKIε/Per/Cry**), которые проникают в ядро в начале субъективной ночи. Оказавшись в ядре, белок CRY1 (**Cry1**) разрушает CLOCK/BMAL1(**Clk/BMAL1**)-ассоциированный транскрипционный комплекс, вызывая торможение транскрипции генов *cry, per* и *rev–erbα* и дерепрессию транскрипции гена *bmal1*. Такое взаимодействие положительных и отрицательных петель обратной связи циркадианных генов обеспечивает в начале нового циркадианного дня низкий уровень белков PER (**Per**) и CRY (**Cry**) и высокий уровень белка **BMAL1**. Показано, что активация промотера ***per1***, вызванная комплексом CLOCK/BMAL1 (**Clk/BMAL1**), подавляется репрессионными транскрипционными факторами, называемыми **DEC**s (Differentially Expressed in Chondrocytes), посредством двух различных механизмов: конкурентным связыванием с участком **E-Box** и взаимодействием с белком **BMAL1**. Белки **DEC** относятся к новому, структурно отличному классу транскрипционных факторов bHLH, взаимодействующему с классом B участка **E-Box** [Li et al., 2003]. В переднем мозге функцию белка CLOCK (**Clk**) выполняет фактор NPAS2 (Neuronal PAS domain protein-2, называемый также MOP4) [Lee et al., 2001].

Обычно цикл этих реакций «не укладывается» точно в 24 ч; так у большинства людей он составляет примерно 25 ч и требует, таким образом, ежедневной «подгонки», которая осуществляется с помощью света. Свет возбуждает особую группу светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки[2] (не путать с классическими фоторецепторами сетчатки — палочками и колбочками, обеспечивающими процесс зрения!), содержащих специальный фотопигмент меланопсин, аксоны которых образуют ретиногипоталамический тракт, идущий от сетчатки до зрительного перекреста

---

1 Убиквитинирование, или убиквитилирование, — процесс мечения белка полипептидом убиквитином, в результате чего меченый белок подвергается атаке со стороны ферментов протеаз, разрушается и выводится из организма.

2 Открыты британским нейробиологом Расселом Фостером и его группой в 1991 г.

(хиазмы) в составе зрительного нерва. Аксоны светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки проецируются на СХЯ, выделяя в качестве медиаторов глутамат и пептид PACAP (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, гипофизарный полипептид, активирующий аденилатциклазу), и возбуждают постсинаптически несколько внутриклеточных активирующих каскадов в нейронах СХЯ, включающих NO и сигнальные пути ферментов киназ, фосфорилирующих белки — PKA, PKG и MAP. Все эти каскады завершаются на активаторе транскрипции генов, белке CREB (cAMP-response element binding protein), а активированный CREB связывается с элементами cAMP-ответа (CREs) в области промотера часовых генов *per1, per2* и *dec1*. Вызванная светом активация белка CREB и последующий синтез *de novo* соответствующих белков приводит к длительному подавлению активности генов *clock/bmal1* белковыми комплексами PER, CRY и DEC. Именно таким образом вызванное светом подавление транскрипции *clock/bmal1* и создает «подгонку», приурочивание молекулярных часов организма к местному световому циклу [Wulff et al., 2009].

Множество посттрансляционных событий, таких как контроль за фосфорилированием и деградацией белков и их проникновением в ядро, играет критическую роль в генерации суточных осцилляций продукции часовых генов [Field et al., 2000]. Как уже отмечалось выше, циркадианный пейсмейкер может отмерять время только приблизительно, он нуждается в ежедневной фазовой подгонке для синхронизации с геофизическим (астрономическим) временем. Многие проблемы со сном связаны с невозможностью правильно «выставить» циркадианные часы в соответствии с суточным чередованием дня и ночи. Более того, нарушения сна, связанные с трансмеридиональными перелетами (jet lag) или сменной работой, также связаны с синхронизацией циркадианных часов организма [Schibler, Sassone-Corsi, 2002]. Ненормальность циркадианного поведения может вызывать синдром FASPS (Familial Advanced Sleep Phase Syndrome). Людей, демонстрирующих такой синдром, называют «очень ранними жаворонками» — продолжительность их сна нормальна, но ложатся они спать уже в полвосьмого вечера, а просыпаются — аж в полпятого утра! Синдром FASPS вызывается мутацией в области связывания белка PER2

с ферментом CSNK-Iε, что препятствует его фосфорилированию [Toh et al., 2001; Zucconi, 2002; Taheri, Mignot, 2002].

СХЯ состоят из двух различных типов клеток, образующих центральную (сердцевинную — core) — меньшую и периферическую (оболочечную — shell) — бóльшую части, соответственно. Более детальный анализ показал, что различные отделы этого крошечного образования имеют различные характеристики генной экспрессии, различные медиаторы (в основном ГАМК, в меньшей степени глутамат) и секретируют различные пептиды. Периферические клетки дорзомедиальной и вентролатеральной областей выделяют вазопрессин, а дорзальной — энкефалин. Центральные нейроны содержат пептиды гастролиберин, ВИП (вазоактивный интестинальный полипептид), и (в небольших количествах) нейротензин, кальций-связующий белок калретинин, а также рецепторы мелатонина и андрогена. Преобладание вазопрессина в периферической и ВИП — в центральной области СХЯ является общим свойством всех млекопитающих — от грызунов до человека. Изучение генной экспрессии нейронами СХЯ показало, что периферическая ее часть управляет эндогенными ритмами, в то время как «сердцевина» обеспечивает подгонку этих ритмов под внешние воздействия (рис. 4.4).

Гипоталамические СХЯ получают *входные* сигналы не только об освещенности — от сетчатки, но и от обратных связей, главная из которых — от эпифиза, действующая через рецепторы мелатонина, а также серотонинергические проекции от дорзальных ядер шва, холинергические — от базальной области переднего мозга и от ствола, и от рецепторов половых стероидов. *Выходные* же импульсы от СХЯ подавляют синтез и выброс мелатонина эпифизом и, используя нейрогенные и гуморальные (паракринные) сигналы, воздействуют на все основные центры регуляции бодрствования и сна (Aton, Herzog, 2005). Несмотря на важнейшую роль СХЯ в так называемом «тайминге» сна, т.е. приурочивании этого процесса к определенному времени суток, эти ядра имеют лишь минимальные моносинаптические выходы на «центры сна», такие как VLPO и латеральный гипоталамус, и вовсе не имеют таковых на «центры бодрствования» в стволе. Таким образом, циркадианная регуляция сна опосредуется мультисинаптическими проекциями, наиболее мощная из которых направляется от СХЯ в дорзальном и каудаль-

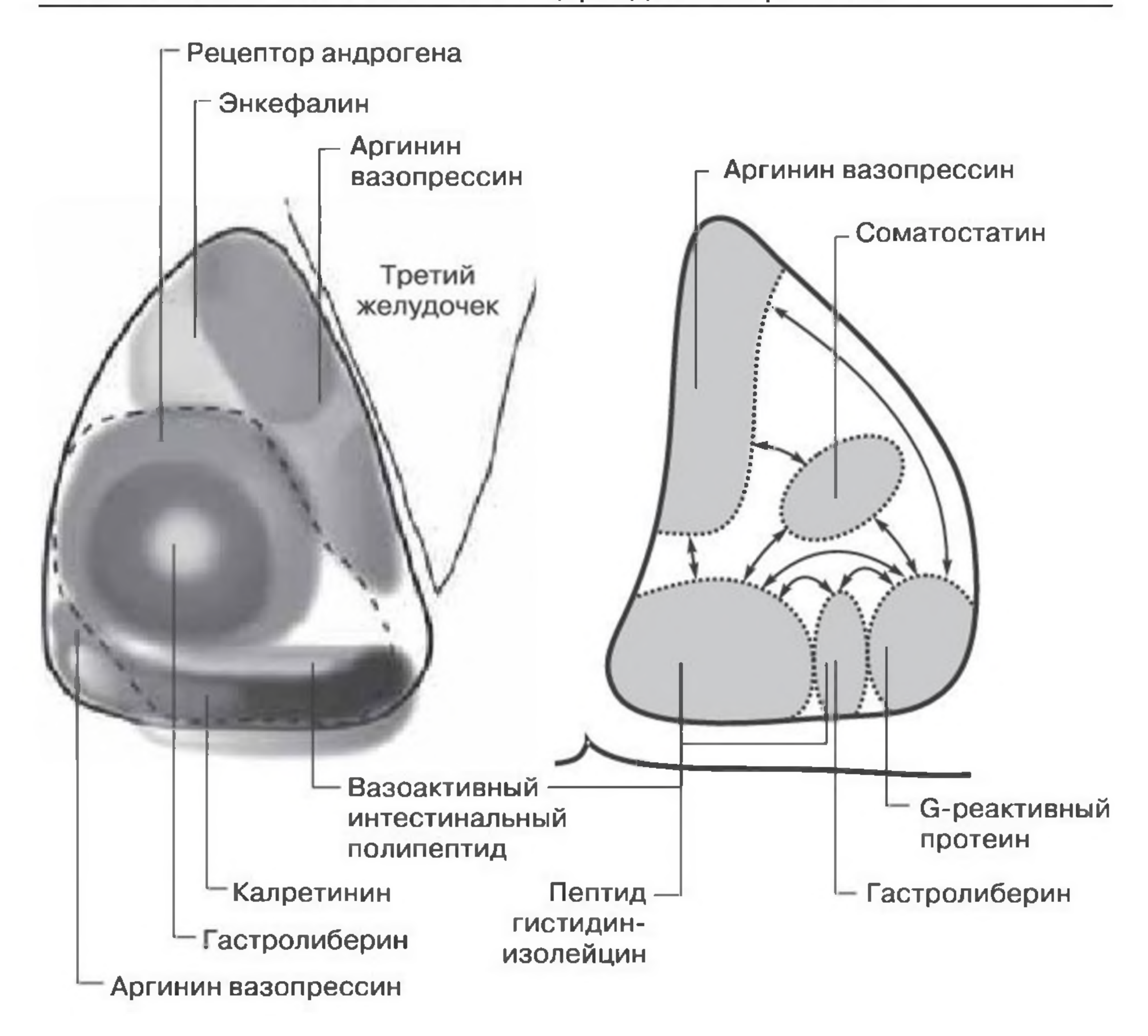
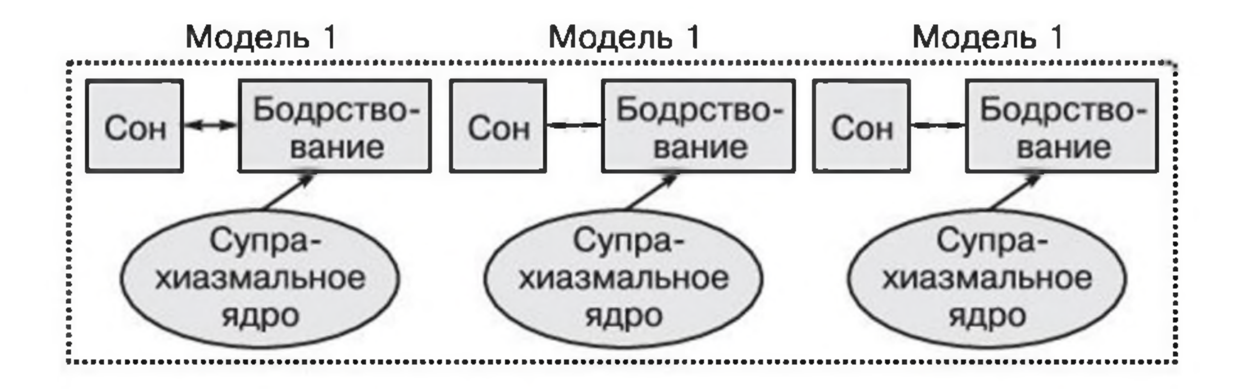


Рис. 4.4. Строение СХЯ. Схематическое изображение поперечного среза СХЯ мыши (*слева*) и крысы (*справа*). Стрелками указаны главные нейротрансмиттерные пути. Как видно, аргинин вазопрессин локализован главным образом в дорзомедиальной части СХЯ (называемой также «оболочкой»), а вазоактивный интестинальный полипептид, пептид гистидин-изолейцин и гастролиберин находятся в основном в вентромедиальной части СХЯ (называемой также «ядром»).

Источники: Silver R., LeSauter J., 2008; Romijn et al., 1997

ном направлении в субпаравентрикулярную зону (SPZ), в частности, в ее вентральную часть (vSPZ). Эта область, а также само СХЯ, имеют насыщенные проекции в дорзомедиальное гипоталамическое ядро. Таким образом, СХЯ участвуют в регуляции сна и других поведенческих ритмов опосредованно, через вовлечение по крайней мере двух промежуточных образований — SPZ и DMH (рис. 4.5).



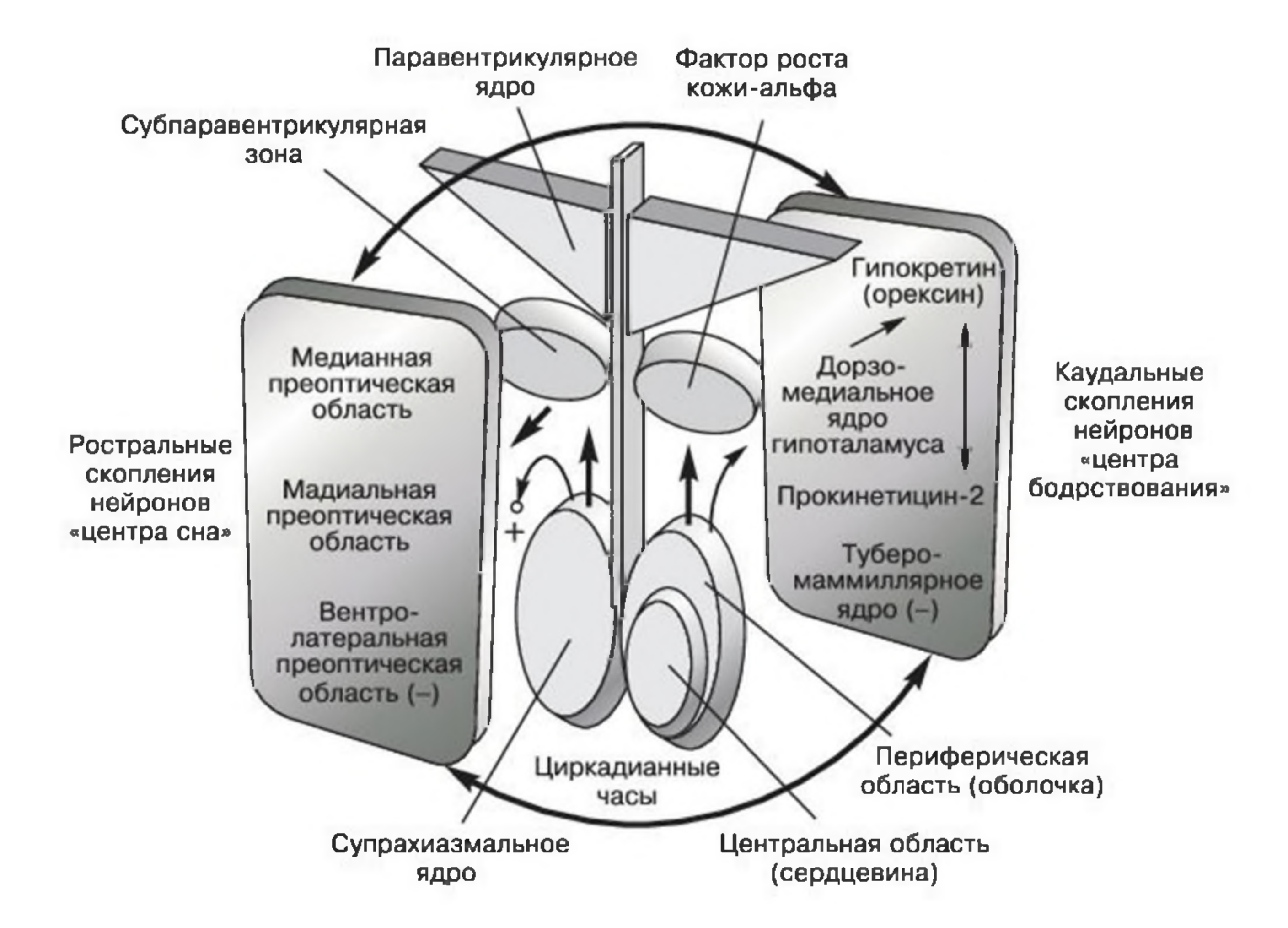


Рис. 4.5. Циркадианная регуляция сна млекопитающих — роль СХЯ. *Источник*: Mistlberger, 2005.

Вверху: три концептуальные модели (в упрощенном виде), иллюстрирующие как циркадианные часы управляют состояниями «бодрствования–сна». В моделях 1 и 2 циркадианный ритмоводитель, расположенный в СХЯ, активно способствует бодрствованию или сну, соответственно, в ходе одной фазы суточного цикла, но лишь пассивно «допускает» экспрессию альтернативного состояния в другую фазу. В модели 3 циркадианный пейсмейкер поочередно активно способствует бодрствованию и сну в противоположные фазы суточного цикла. Если же циркадианные часы еще и по-разному регулируют медленный и быстрый сон, то это вносит дополнительные сложности в модели 2 и 3.

Внизу: упрощенная нейроанатомическая трехмерная схема, иллюстрирующая известные к настоящему времени связи первого и второго порядка между циркадианными часами СХЯ, с одной стороны, и скоплениями нервных клеток, связанных с регуляцией сна или бодрствования, расположенными ростральнее или каудальнее СХЯ, соответственно, с другой. Подразделение СХЯ на ядро (core) и оболочку (shell) было подтверждено различными антигенами, однако обе эти области, похоже, имеют одни и те же эфферентные мишени. Нейроны, активные во сне, сконцентрированы в вентролатеральном преоптическом ядре (VLPO) и срединном преоптическом ядре (МпРО), а также рассеяны по медиальному преоптическому ядру (МРОА). СХЯ слабо проецируются в эти области, но имеют мощные косвенные, вторичные проекции через субпаравентрикулярную зону (sPVZ). Все эти области — VLPO, МРОА и МпРО — реципрокно связаны.

Кроме того, СХЯ дают проекции, простирающиеся через перивентрикулярную область каудально к дорзомедиальному гипоталамусу (DMH), причем небольшая их часть достигает орексин-гипокретиновых (HCRT) нейронов в перифорникальной, латеральной и задней гипоталамических областях. Орексиновые нейроны активны при бодрствовании и/или локомоторной активности, и играют критическую роль в динамике быстрого сна и общей консолидации состояний «бодрствования–сна». И в этом случае СХЯ имеют мощные непрямые связи с DMH и HCRT клетками через sPVZ. Эти клеточные кластеры, связанные с регуляцией сна и бодрствования, взаимосвязаны; так, СХЯ могут, видимо, оказывать постоянное воздействие на состояния «бодрствования–сна» во всех фазах циркадианного цикла путем поочередного возбуждения и торможения либо «центра» сна, либо «центра» бодрствования, либо обоих. В качестве быстрого трансмиттера эфференты СХЯ используют главным образом ГАМК, а некоторые прямые и косвенные данные указывают на выделение некоторыми из СХЯ эфферентов также и глутамата. Эти быстродействующие передатчики солокализуются с некоторыми нейропептидами, включая вазопрессин и вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП). Открытым остается вопрос, в какой степени циркадианные вариации соотношения их совместного выделения могут определять выходные постсинаптические эффекты СХЯ. У ночных грызунов СХЯ выделяют также диффундирующие факторы, в том числе трансформирующийся фактор роста альфа (TGF-α, воздействующий на рецепторы фактора роста кожи-альфа, Egf-α) и прокинетицин-2 (PK-2), которые подавляют бодрствование и активность в дневной период суток. Наличие множественных прямых и, в особенности, косвенных нервных и паракринных путей от СХЯ к «центрам» сна и бодрствования в гипоталамусе лучше всего согласуется с концептуальной моделью 3.

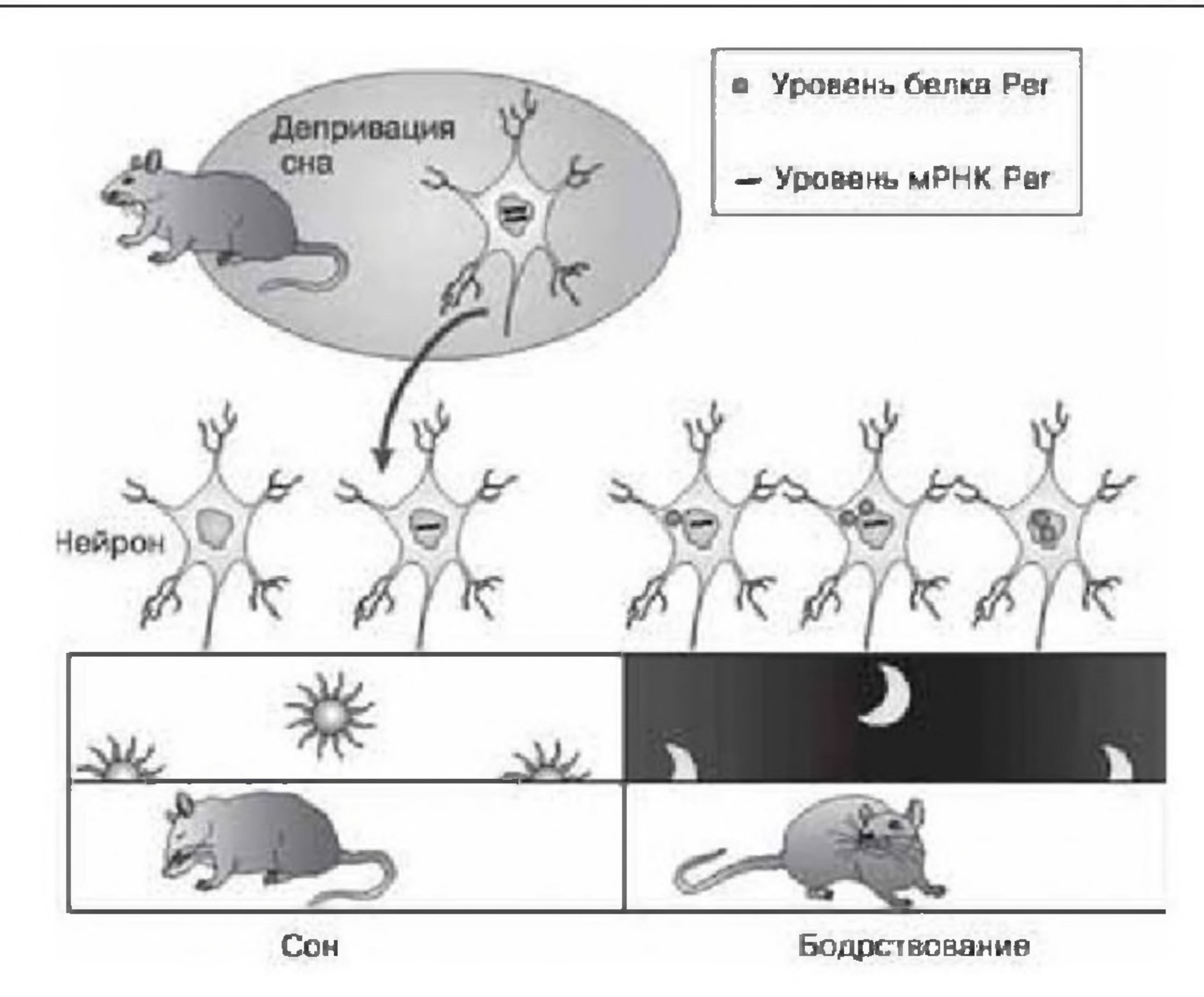


Рис. 4.6. Экспрессия мРНК гена Period и изменения белкового состава как функция суточного цикла и в ответ на депривацию сна. Уровень мРНК гена Period (Per) нарастает в ходе светлого периода суток, в то время как уровень белков достигает пика ночью, когда белок Per поступает в ядро и блокирует свою собственную экспрессию. Эти циркадианные изменения одинаковы у диурнальных (как мухи, спящие ночью) и ночных (как крысы, спящие главным образом днем) животных. Если крыс заставлять бодрствовать в течение дня, то уровень мРНК Per в коре мозга у них возрастает. Однако ни у мух, ни у млекопитающих депривация сна обычно не влияет на работу циркадианных биологических часов, т.е. депривация не приводит к фазовому сдвигу циркадианных ритмов (см. цветную вклейку 2, рис. 25).

Источник: Cirelli, 2009.

В результате, получая информацию о суточной освещенности, СХЯ оказываются синхронизированными с реальным временем суток и сами синхронизируют поведенческие ритмы (в том числе двигательную активность), выделяя пептиды — трансформирующийся фактор роста альфа (Transforming Growth Factor alpha, TGFα) и прокинетицин-2. Эти пептиды действуют на уровне триггер-

ных механизмов, локализованных в суправентрикулярной зоне, преоптической и дорзомедиальной областях гипоталамуса и вызывают у ночных грызунов *подавление* поведенческой активности в дневное время и переход к состоянию покоя, что создает необходимую предпосылку для последующего наступления сна (рис. 4.5, 4.6).

Участвуя в регуляции и сна, и бодрствования, нейроны-осцилляторы СХЯ синхронно вырабатывают единый когерентный нейральный и гуморальный (паракринный) циркадианный сигнал для всего организма (см. рис. 4.5). Гуморальные сигналы оказывают воздействие на соподчиненные циркадианные осцилляторы («часы-мишени») в периферических тканях (в том числе печени и почках), поддерживая их ритмические осцилляции [Panda et al., 2002]. Однако эти периферические осцилляторы могут разряжаться и независимо от СХЯ, если того требуют специфические потребности данного органа — как это происходит, например, с печенью, легкими и скелетными мышцами после принятия пищи (Yamazaki et al., 2000).

Роль СХЯ как высшего осциллятора, «генератора тактовых импульсов» (обязательного элемента каждого процессора в технике) в биологических часах была установлена в начале 1970-х гг. прошлого века в опытах с разрушением переднегипоталамических структур. Было обнаружено полное исчезновение всех поведенческих и физиологических суточных ритмов у крыс, подвергшихся такому разрушению, в то время как никакие другие разрушения в головном мозге экспериментальных животных нарушений циркадианных ритмов не вызывали. Затем было показано, что нейроны СХЯ сами ритмически разряжаются. Эти разряды сохраняются как при помещении этих клеток *in vitro*, так и *in vivo* (при изоляции на гипоталамическом островке, рис. 4.7).

Наличие СХЯ — необходимое и достаточное условие для управления циркадианной ритмикой. Это было доказано путем трансплантации этих клеток от крыс-доноров, живущих в режиме «12 ч свет/12 ч темнота», в III желудочек крыс-реципиентов, живущих в противофазном режиме «12 ч темнота/12 ч свет», с предварительно разрушенными собственными СХЯ; крысы-реципиенты переходили в суточный режим доноров! Такие опыты с небольшими модификациями неоднократно проводились на разных видах

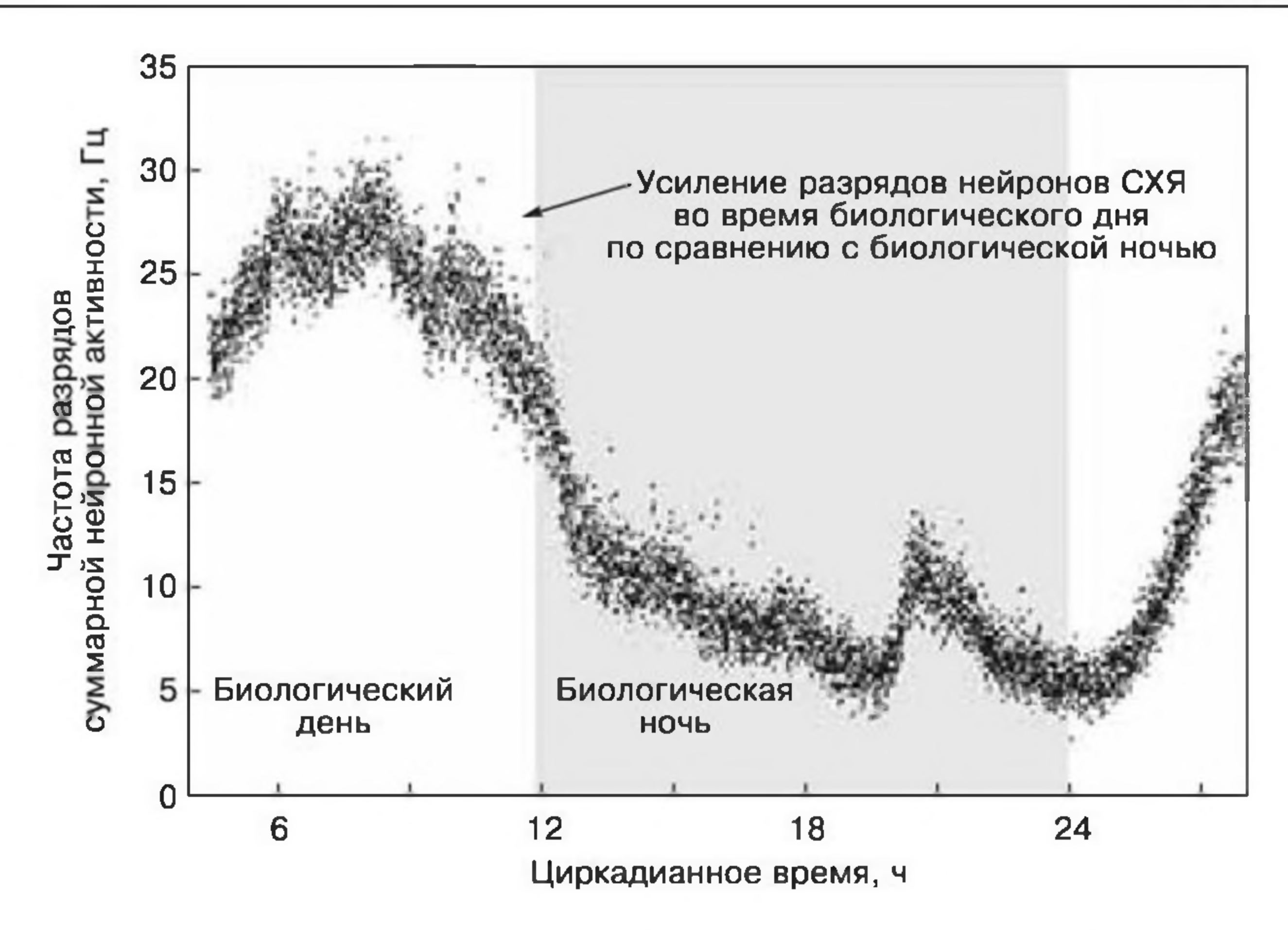


Рис. 4.7. Нейроны супрахиазмального ядра обладают собственной циркадианной ритмичностью

Биологический день и биологическая ночь в норме совпадают с астрономическими. Так, у человека температура тела ночью обычно ниже, чем днем, даже если испытуемый бодрствует, не меняет позу и находится при постоянном рассеянном освещении. То есть для внутренних часов — это ночь. Эти свойства циркадианный ритмоводитель сохраняет при постоянных условиях даже в чашке Петри. На рисунке изображена частота суммарных разрядов нейронов СХЯ *in vitro,* которая демонстрирует четкий циркадианный ритм с пиком во время биологического дня и минимумом — ночью. Этот циркадианный ритм был выработан в ходе чередования светлого и темного времени суток в камере у крыс в период, предшествующий извлечению ткани СХЯ из мозга.

Источник: Meijer J. H. et al., 1997.

грызунов (рис. 4.8). Так у млекопитающих происходит приурочивание спонтанной двигательной активности к суточным периодам максимального наличия пищи и минимального наличия врагов [Nitabach, 2005].

СХЯ являются важной составной частью высшего гипоталамического «регуляторного центра», преобразующего циркадианные

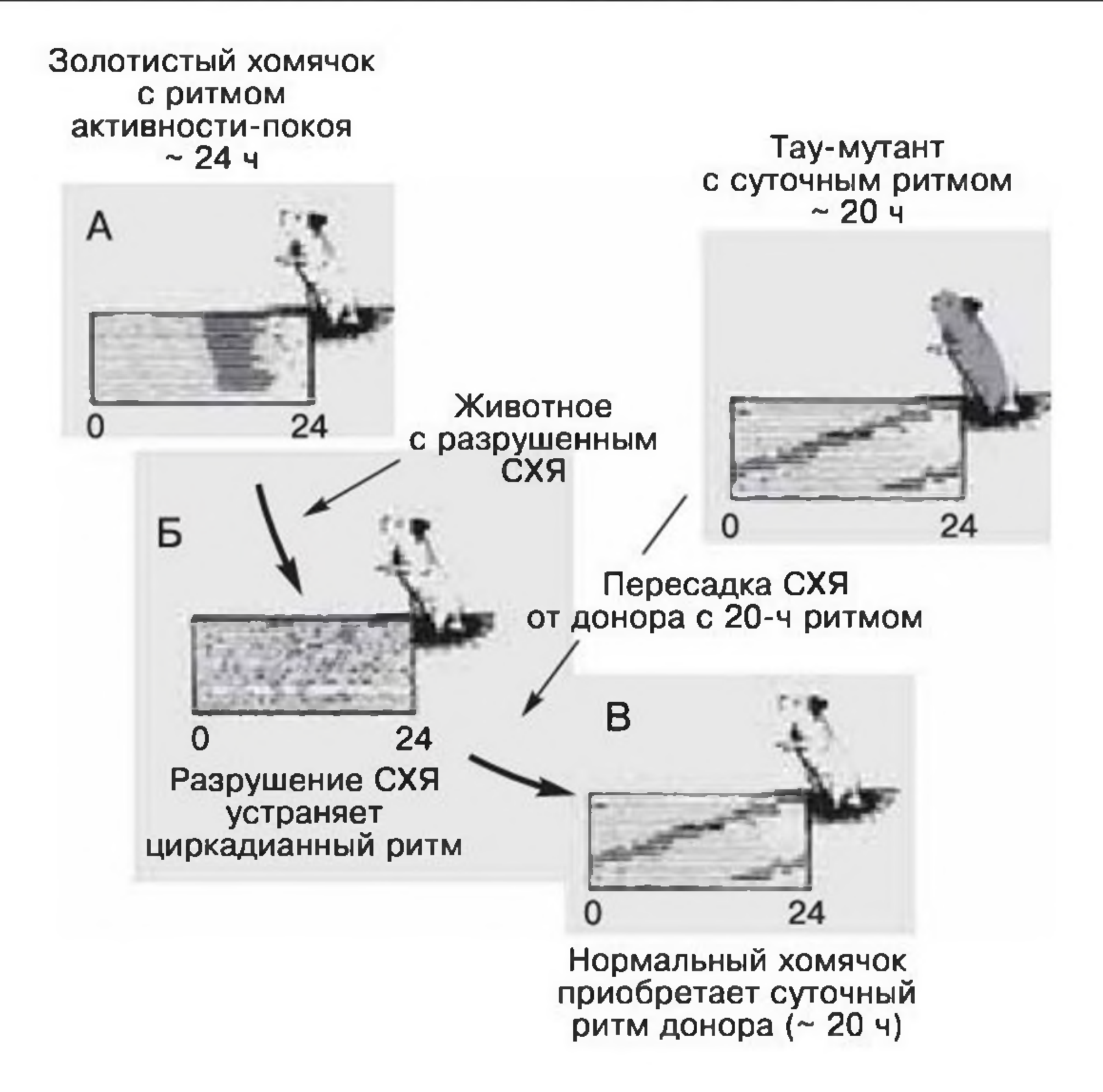


Рис. 4.8. Один из опытов по пересадке СХЯ. Трансплантация СХЯ в мозг животным с разрушенными собственными СХЯ восстанавливает циркадианный ритм бега в колесе у реципиента в том виде, какой он был у донора, т.е. происходит и трансплантация поведения. *А* — нормальный золотистый хомячок демонстрирует 24-часовой циркадианный ритм бега в колесе; *Б* — после разрушения СХЯ циркадианный ритм исчезает; *В* — крошечный кусочек ткани мозга, содержащий СХЯ донора — «Тау-мутанта», демонстрирующего 20-часовой ритм двигательной активности (из-за мутации, изменяющей активность фермента фосфорилирования — казеинкиназы-1-эпсилон) переносится в мозг реципиента, который перенимает 20-часовой ритм донора.

Источник: Ralph M. R., Lehman M. N., 1991.

сигналы в биологические ритмы: «активности–покоя», «бодрствования–сна», еды и питья, секреции мелатонина и кортикостероидов, температуры тела и пр. (рис. 4.9). Гипоталамус получает три типа импульсов, влияющих на формирование циркадианной ритмики: 1) так называемый когнитивный приток от инфралимбичес-

кой, прелимбической и инсулярной коры, связанный с общей регуляцией поведения; 2) эмоциональный — от лимбической системы, включая гиппокамп и миндалину; 3) висцеральный — от ядра одиночного пучка и парабрахиального ядра (см. рис. 4.8*А*). Имея относительно слабые *прямые* проекции в центры регуляции бодрствования и сна, основной поток своих импульсов СХЯ направляют в рядом расположенный гипоталамический отдел, называемый субпаравентрикулярной зоной СПЗ. Нейроны этой зоны, подразделяемой на дорзальную (дСПЗ) и вентральную (вСПЗ) части, выполняют своеобразную роль «усилителей» сигналов СХЯ. При этом нейроны дорзальной субпаравентрикулярной зоны (дСПЗ) через вентромедиальное ядро (ВМГ), содержащее рецепторы лептина, получают также информацию об уровне в крови этого пептида — «фактора насыщения», выделяемого жировой тканью. Интегрированные сигналы поступают в медиальную преоптическую область (МПО), содержащую термочувствительные нейроны и управляющую ритмом температуры тела (рис. 4.8*Б*). СХЯ проецируется на дорзальное парвицеллюлярное паравентрикулярное ядро (ПВГд), которое, в свою очередь, посылает проекции к симпатическим преганглионарным нейронам шейного отдела спинного мозга. Постганглионарные волокна достигают эпифиза через отверстия в черепе в составе *nn. conarii.* Ночью, в темноте, когда большинство нейронов СХЯ молчит, постганглионарные волокна выделяют норадреналин, постсинаптически активирующий в пинеалоцитах аденилат-циклазную систему, которая, в свою очередь, стимулирует продукцию вторичного посредника — циклического аденозин-монофосфата (цАМФ), запускающего синтез ферментов, образующих мелатонин, генетическим аппаратом клетки ([Zhdanova, Wurtman, 1998] — см. следующую главу).

Вентральная же часть субпаравентрикулярной зоны (вСПЗ) передает усиленные циркадианные сигналы от СХЯ к главному элементу «регуляторного центра» — дорзомедиальному ядру гипоталамуса (ДМГ). Дорзомедиальное ядро также обладает рецепторами лептина и, кроме того, через полукружное ядро (Arc) получает информацию о содержании в крови пептида грелина — «фактора голода», выделяемом слизистой желудка. Вырабатывая управляющие активирующие и тормозные импульсы, дорзомедиальное ядро (ДМГ) направляет их по трем главным адресам: 1) активирующие

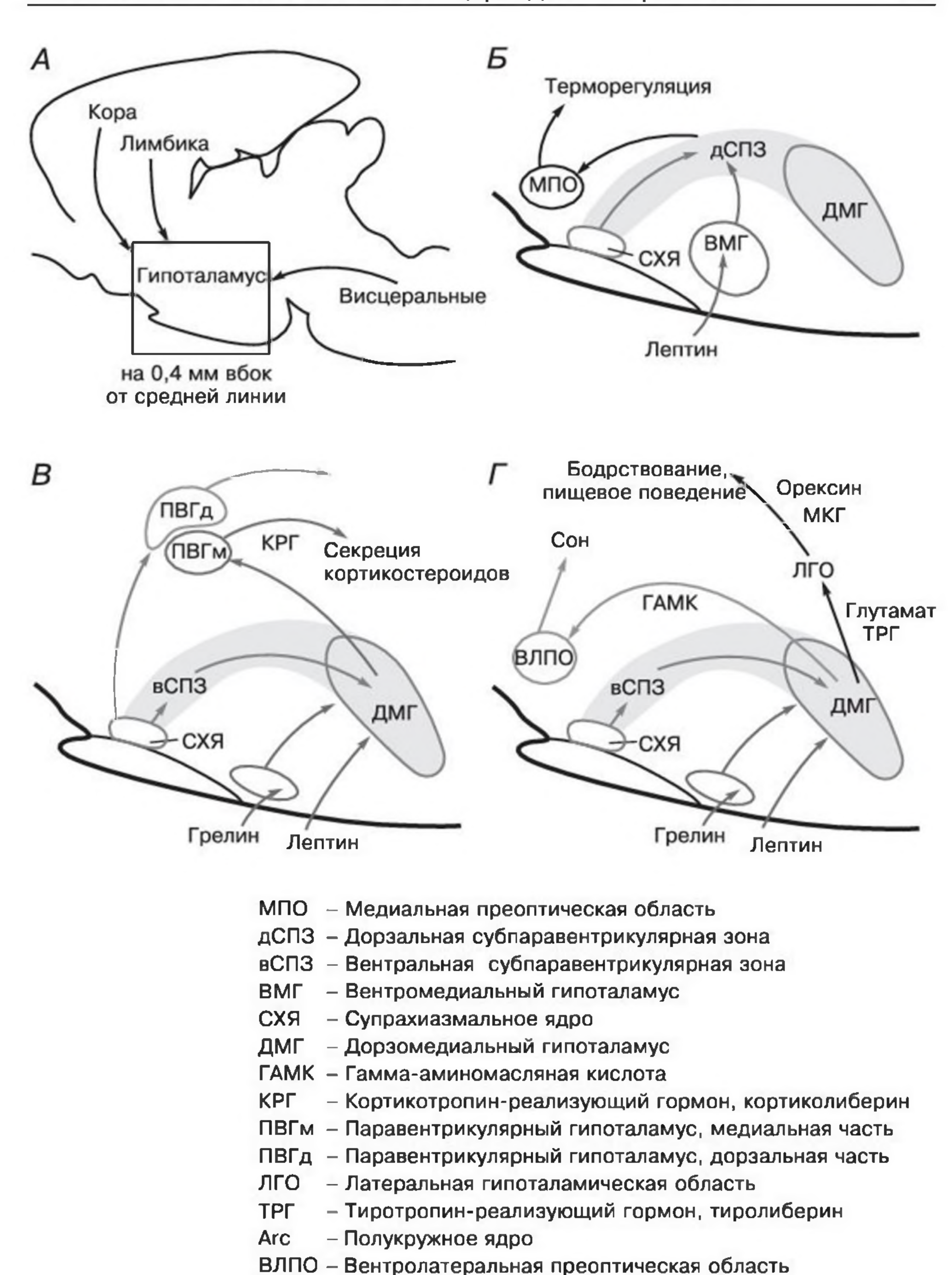


Рис. 4.9. Гипоталамический «высший командный центр» головного мозга. Пояснения — в тексте (см. цветную вклейку 2, рис. 26).

Источник: Saper et al., 2005a,b.

воздействия — в медиальное парвицеллюлярное паравентрикулярное ядро (PVHm), управляющее нейронами, содержащими кортиколиберин (CRH) и, соответственно, выбросом гормонов стресса — кортикотропина и кортикостероидов (см. рис. 4.8*В*); 2) с помощью тормозного нейропередатчика ГАМК — в вышеописанный «центр сна», ГАМК-ергическое вентролатеральное преоптическое ядро (ВЛПО, см. рис. 4.9*Г*); так осуществляется «тайминг» — приурочивание сна к определенному времени суток; 3) с помощью активирующих нейропередатчиков тиролиберина (ТРГ) и глутамата — в латеральный гипоталамус (ЛГО), к орексин/МКГ системе, описанной выше, регулируя ритмы бодрствования, быстрого сна и, возможно, потребления еды (см. рис. 4.9*Г*).

Для чего нужна такая сложная, трехступенчатая система интеграции циркадианных ритмов? Видимо, для достижения высокой степени гибкости, лабильности в реализации этой ритмики. У человека и большинства других млекопитающих нет необходимости в жестком подчинении своего поведения врожденным циркадианным ритмам. Наоборот, они способны в определенных пределах перестраивать свои биоритмы, подчинять *их* поведению, оптимизировать в соответствии с изменяющимися условиями внешней среды.

Литература

Adamantidis A., de Lecea L. Physiological arousal: a role for hypothalamic systems // Cell. Mol. Life Sci. 2008. V. 65. P. 1475–1488.

Aton S. J., Herzog E. D. Come together, right ... now: synchronization of rhythms in a mammalian circadian clock // Neuron. 2005. V. 48. No. 4. P. 531–534.

Benloucif S., Zee P. C. Suprachiasmatic nucleus (SCN) // Encyclopedia of the Neurological Sciences. 2003. Elsevier Science (USA). P. 446–447.

Field M. D. et al. Analysis of clock proteins in mouse SCN demonstrates phylogenetic divergence of the circadian clockwork and resetting mechanisms // Neuron. 2000. V. 25. No. 2. P. 437–447.

Fuller P. M., Gooley J. J., Saper C. B. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback // Journal of Biological Rhythms. 2006. V. 21. No. 6. P. 482–493.

Gillette M. U., Sabra M.A. Fundamentals of the Circadian System // SRS Basics of Sleep Guide / Eds. Amlaner C. J., Buxton O. M. Sleep Research Society, Westchester, IL, 2007. P. 131–140.

Guillaumond F. et al. Differential control of Bmall circadian transcription by REV-ERB and ROR nuclear receptors // J. Biol. Rhythms. 2005. V. 20. No. 5. P. 391–403.

Lack L. C., Wright H. R. Chronobiology of sleep in humans // Cell. Mol. Life Sci. 2007. V. 64. No. 10. P. 1205–1215.

Lee C. et al. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock // Cell. 2001. V. 107. No. 7. P. 855–867.

Li Y. et al. DEC1 negatively regulates the expression of DEC2 through binding to the E-box in the proximal promoter // J. Biol. Chem. 2003. V. 278. No. 19. P. 16899–16907.

Meijer J. H., Schaap J., Watanabe K., Albus H. Multiunit activity recordings in the suprachiasmatic nuclei: *in vivo* versus *in vitro* models // Brain Res. 1997. V. 753. P. 322–327.

Mistlberger R. E. Circadian regulation of sleep in mammals: Role of the suprachiasmatic nucleus // Brain Research Reviews. 2005. V. 49. P. 429–454.

Nitabach M. N. Circadian rhythms: clock coordination // Nature. 2005. V. 438. No. 7065. P. 173–175.

Panda S. et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock // Cell. 2002. V. 109. No. 3. P. 307–320.

Ralph M. R., Lehman M. N. Transplantation: a new tool in the analysis of the mammalian hypothalamic circadian pacemaker // Trends Neurosci. 1991. V. 14. P. 362–366.

Romijn H. J. et al. Evidence from confocal fluorescence microscopy for a dense, reciprocal innervation between AVP-, somatostatin-, VIP/PHI-, GRP-, and VIP/PHI/GRP-immunoreactive neurons in the rat suprachiasmatic nucleus // Eur J Neurosci. 1997. V. 9. P. 2613–2623.

Saper C. B., Cano G., Scammell T. E. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep // The Journal of Comparative Neurology. 2005. V. 493. P. 92–98.

Saper C. B., Lu J., Chou T. C., Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms // Trends in Neurosciences. 2005a. V. 28. No. 3. P. 152–157.

Saper C. B., Scammell T. E., Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms // Nature. 2005b. V. 437. P. 1257–1263.

Silver R., LeSauter J. Circadian and homeostatic factors in arousal // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008. V. 1129. P. 263–274.

Schibler U., Sassone-Corsi P. A web of circadian pacemakers // Cell. 2002. V. 111. No. 7. P. 919–922.

Szymusiak R., Gvilia I., McGinty D. Hypothalamic control of sleep // Sleep Medicine. 2007. V. 8. P. 291–301.

Szymusiak R., McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008. V. 1129. P. 275–286.

Taheri S., Mignot E. The genetics of sleep disorders // Lancet Neurol. 2002. V. 1. No. 4. P. 242–250.

*Toh K. L. et a*l. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome // Science. 2001. V. 291. No. 5506. P. 1040–1043.

Van Gelder R. N. Recent insights into mammalian circadian rhythms // Sleep. 2004. V. 27. No. 1. P. 166–171.

Wulff K. et al. Sleep and circadian rhythm disturbances: multiple genes and multiple phenotypes // Current Opinion in Genetics & Development. 2009. V. 19. P. 237–246.

Yamazaki S. et al. Resetting central and peripheral circadian oscillations in transgenic rats // Science. 2000. V. 288. No. 5466. P. 682–685.

Zee P. C., Manthena P. The brain's master circadian clock: Implications and opportunities for therapy of sleep disorders // Sleep Medicine Reviews. 2006. V. 11. No. 1. P. 59–70.

Zucconi M. Article reviewed: Familial advanced sleep phase syndrome // Sleep Med. 2002. V. 3. No. 2. P. 177–178.

Глава 5
Мелатонин

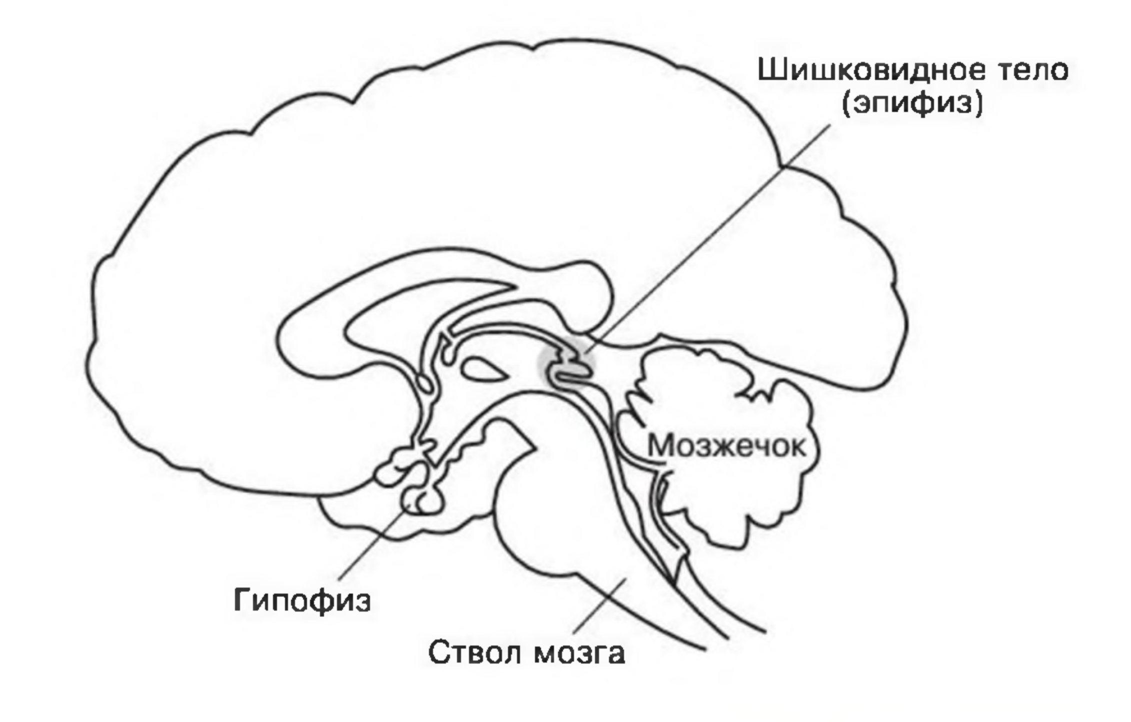
Мелатонин и эпифиз

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) — вещество, открытое американским дерматологом А. Лернером почти полвека назад, — древнейший антиоксидант в эволюции эукариот; это одно из первых веществ, с помощью которых жизнь на Земле, возникшая благодаря Солнцу, защищалась от разрушительного воздействия избытка солнечных лучей (Hardeland et al., 1995). Мелатонин присутствует уже у одноклеточных организмов и ур астений. Онсодержится в обычной растительной пище, но в ничтожных, «гомеопатических» концентрациях, не оказывающих никакого воздействия на организм млекопитающего (поэтому применение мелатонина в качестве пищевой добавки, как это все еще практикуется в США, лишено научного обоснования). В организме позвоночных животных небольшие количества мелатонина выделяются сетчаткой глаз и значительные — некоторыми клетками слизистой кишечника (Анисимов и др., 2000), но главным источником системного мелатонина является эпифиз, или шишковидная (пинеальная) железа — верхний придаток мозга, впервые описанный, как предполагают, александрийским врачом Герофилом за 300 лет до новой эры, и получивший свое название от Галена (II век н .э.), которому форма этой железы напомнила сосновую шишку. Широко известна важнейшая роль эпифиза, как «седалища души», которую ему приписывал Р. Декарт (XVII в.). В свете наших сегодняшних знаний об эпифизе весьма интересно, что Декарт связывал функции этой железы со зрительной системой. Однако в то время взгляды Декарта казались эксцентричными, и на протяжении XVIII–XIX веков эпифиз рассматривался лишь как рудиментарный придаток мозга. Лишь в самом конце XIX века немецким педиатром Хюбнером был описан мальчик, отличавшийся преждевременным половым созреванием, у которого при вскрытии была обнаружена опухоль эпифиза, препятствовавшая, как

теперь очевидно, выработке мелатонина. В начале XX века невролог Марбург выдвинул предположение, что эпифиз выделяет какое-то вещество, тормозящее функции гипоталамуса и, соответственно, развитие репродуктивной системы. Примерно в эти же годы было установлено, что эпифиз содержит субстанцию, вызывающую депигментацию кожи головастиков, что и послужило основой для открытия мелатонина через 40 лет. Интересно, что Аарон Лернер также впервые описал седативный эффект мелатонина при введении человеку (Максимович 2002; Чазов, Исаченков, 1974; Czeisler, Turek, 1997; Zhdanova et al., 1997; Zhdanova, Friedman, 2002; Zhdanova, Wurtman 1997, 1998).

Эмбриологически эпифиз (pineal gland) образуется из выпячивания крыши межуточного мозга, из которого берут свое начало латеральные глаза и гипоталамус. Исторически все эти образования возникли как единое целое — некий механизм, способный реагировать на циклические изменения окружающей освещенности. У холоднокровных позвоночных и у птиц эпифиз выполняет хорошо известную роль «третьего глаза», снабжая организм этих животных информацией о суточной и сезонной освещенности. Однако у млекопитающих верхний мозговой придаток оказался «погребенным» под разросшимся мозговым плащом и мощным черепом, потерял и афферентные, и эфферентные связи с мозгом и превратился в железу внутренней секреции (у всех млекопитающих, за исключением неполнозубых, панцирных и китообразных, у которых эпифиз подвергся вторичной редукции) (Максимович 2002; Чазов, Исаченков, 1974; Czeisler, Turek, 1997; Zhdanova et al., 1997; Zhdanova, Friedman, 2002; Zhdanova, Wurtman 1997, 1998) (рис. 5.1).

Несмотря на то, что геометрически эпифиз находится в самом центре головного мозга человека, он управляется как обычный периферический орган при помощи вегетативной нервной системы. Информация — зрительная — от ганглиозного слоя сетчатки через зрительный нерв и ретино-гипоталамический тракт попадает в супрахиазмальные ядра (СХЯ) — небольшое парное образование, находящееся над зрительным перекрестом (см. предыдущую главу). Затем эти сигналы поступают в дорзальное парвицеллюлярное паравентрикулярное ядро гипоталамуса, аксоны которого нисходят в спинной мозг в составе интермедиолатеральной клеточной колонны и проецируются на симпатические преганглионарные нейроны в верхнем шейном отделе. Наконец, постганглионарные волокна достигают эпифиза через отверстие в черепе



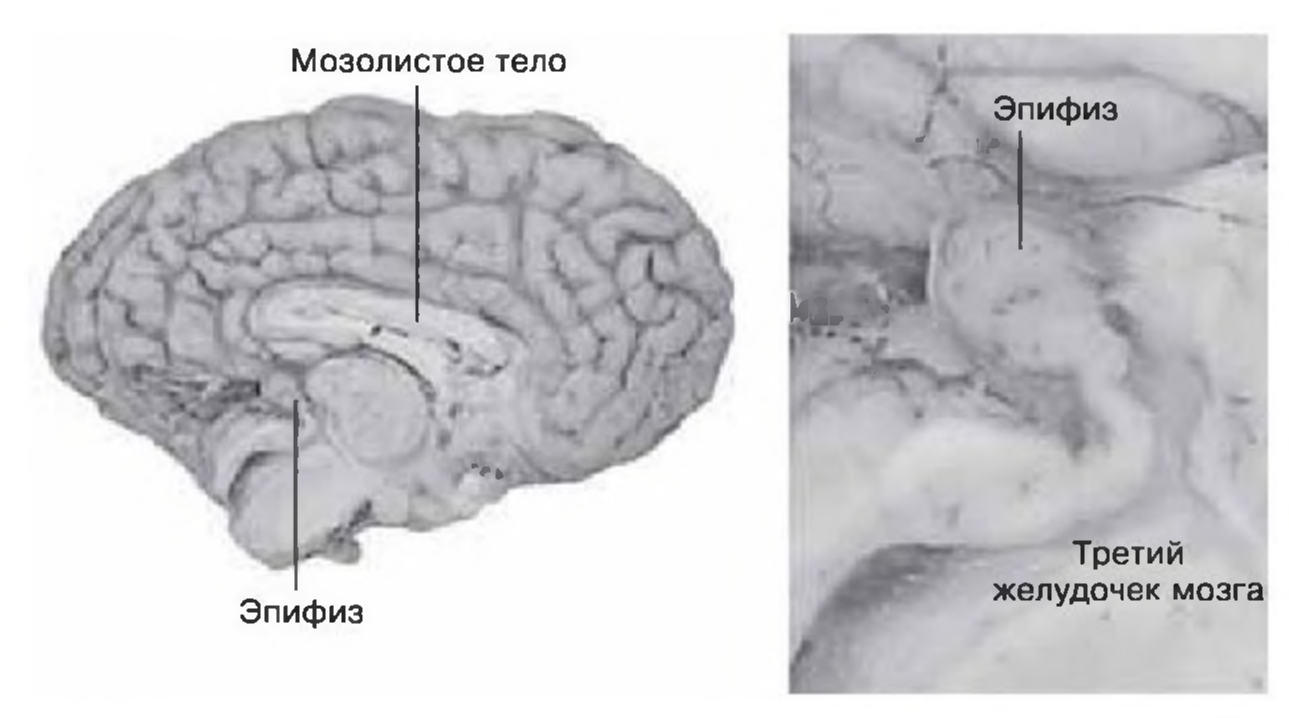


Рис. 5.1. Эпифиз в головном мозге человека. *Вверху* — схематично. *Внизу* — представлен изнутри продольный срез мозга между полушариями без мозжечка (см. цветную вклейку 2, рис. 27).

Источник: G. Sutton. Sleep and Dreaming (slide show). 2005.

в составе *nn. conarii*. Ночью, в темноте, когда большинство нейронов СХЯ молчит, постганглионарные волокна выделяют норадреналин, постсинаптически активирующий в пинеалоцитах аденилатциклазную систему, которая, в свою очередь, стимулирует продукцию вторичного мессенджера — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), запускающего синтез ферментов, образующих мелатонин, генетическим аппаратом клетки (Zhdanova, Wurtman, 1998).

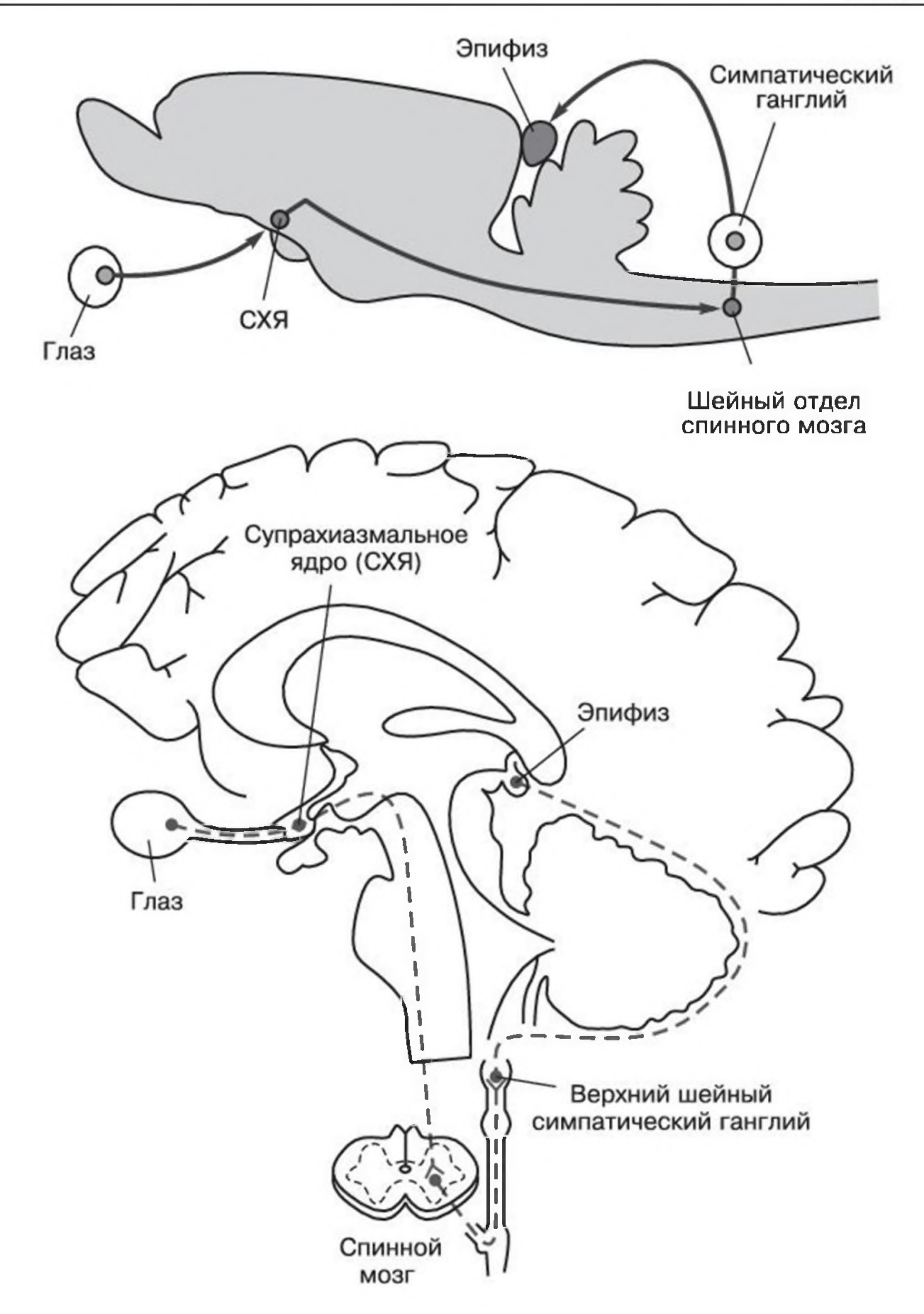


Рис. 5.2. Регуляция эпифизарного мелатонина. Нейрональный путь регуляции синтеза эпифизарного мелатонина у грызунов (*вверху*) и человека (*внизу*). Зрительная информация передается в эпифиз от глаза через супрахиазмальное ядро (СХЯ), спинной мозг и верхний шейный симпатический ганглий.

Источник: Foulkes N. S. et al. *Trends Neurosci.* (1997) 20, 487–492.

Рис. 5.3. Синтез мелатонина

Мелатонин — если не единственный, то, во всяком случае, главный гормон эпифиза, а эпифиз, в свою очередь — главный источник системного мелатонина (рис. 5.2). Эпифиз здорового взрослого человека, имеющий массу немногим более 100 мг, еженощно выделяет в кровь около 30 мкг мелатонина (Анисимов и др., 2000). В крови человека более 80% циркулирующего мелатонина имеет эпифизарное происхождение. Предъявление яркого света мгновенно блокирует его синтез (рис. 5.3), в то время как при пребывании в постоянной темноте циркадианный (суточный)

ритм выброса мелатонина сохраняется, поддерживаемый периодической активностью СХЯ (Zhdanova, Wurtman, 1997).

Мелатонин синтезируется из незаменимой (для человека) аминокислоты триптофана, поступающей в организм с пищей. Достигая эпифиза с кровотоком, триптофан превращается в серотонин в два этапа, катализируемые ферментами триптофан-гидроксилазой и 5-окситриптофан-декарбоксилазой (декарбоксилазой ароматических L-аминокислот). Затем из серотонина образуется мелатонин также в два этапа, катализируемые ферментами N-ацетилтрансферазой (NAT) и оксииндол-О-метилтрансферазой (HIOMT). Мелатонин не накапливается в эпифизе, а немедленно выбрасывается в кровяное русло и ликвор (Zhdanova, Wurtman, 1998).

Чем ближе к источнику мелатонина — эпифизу, тем выше его концентрация в биологических жидкостях; так, у овцы ночная концентрация мелатонина в ликворе боковых желудочков в 7, а третьего желудочка — в 20 раз выше, чем в плазме крови, взятой из яремной вены. Однако появление мелатонина в системной крови отнюдь не является результатом его простой диффузии из ликвора, так как ночной подъем мелатонина начинается в крови раньше, чем в ликворе. Предполагается, что мелатонин выбрасывается эпифизом в виде двух отдельных «порций» (compartments): одна поступает в кровь и в низкой концентрации связывается с периферическими органами и тканями, а другая — в ликвор в значительно более высоких концентрациях и связывается с рецепторами мозга (у овцы в основном — в туберальной части аденогипофиза) (Skinner, Malpaux, 1999).

Суточный ход кривой уровня мелатонина в крови (паттерн) имеет некоторые сходные общие черты у всех людей; так, концентрация мелатонина, ничтожная днем (1–3 пикограмма на миллилитр), начинает возрастать часа за два до привычного для данного субъекта времени отхода ко сну, при условии, что в это время человек не находится на ярком свету. Быстрый рост уровня мелатонина наблюдается после выключения света в спальне, достигая 100–300 пг/мл. В ранние предутренние часы обычно начинается спад кривой уровня мелатонина, который завершается после пробуждения. Показано, что мелатониновый паттерн у каждого человека на удивление стабилен от ночи к ночи, в то время как паттерны разных людей одного пола и возраста в деталях настолько различны, что дают основание говорить об индивиду-

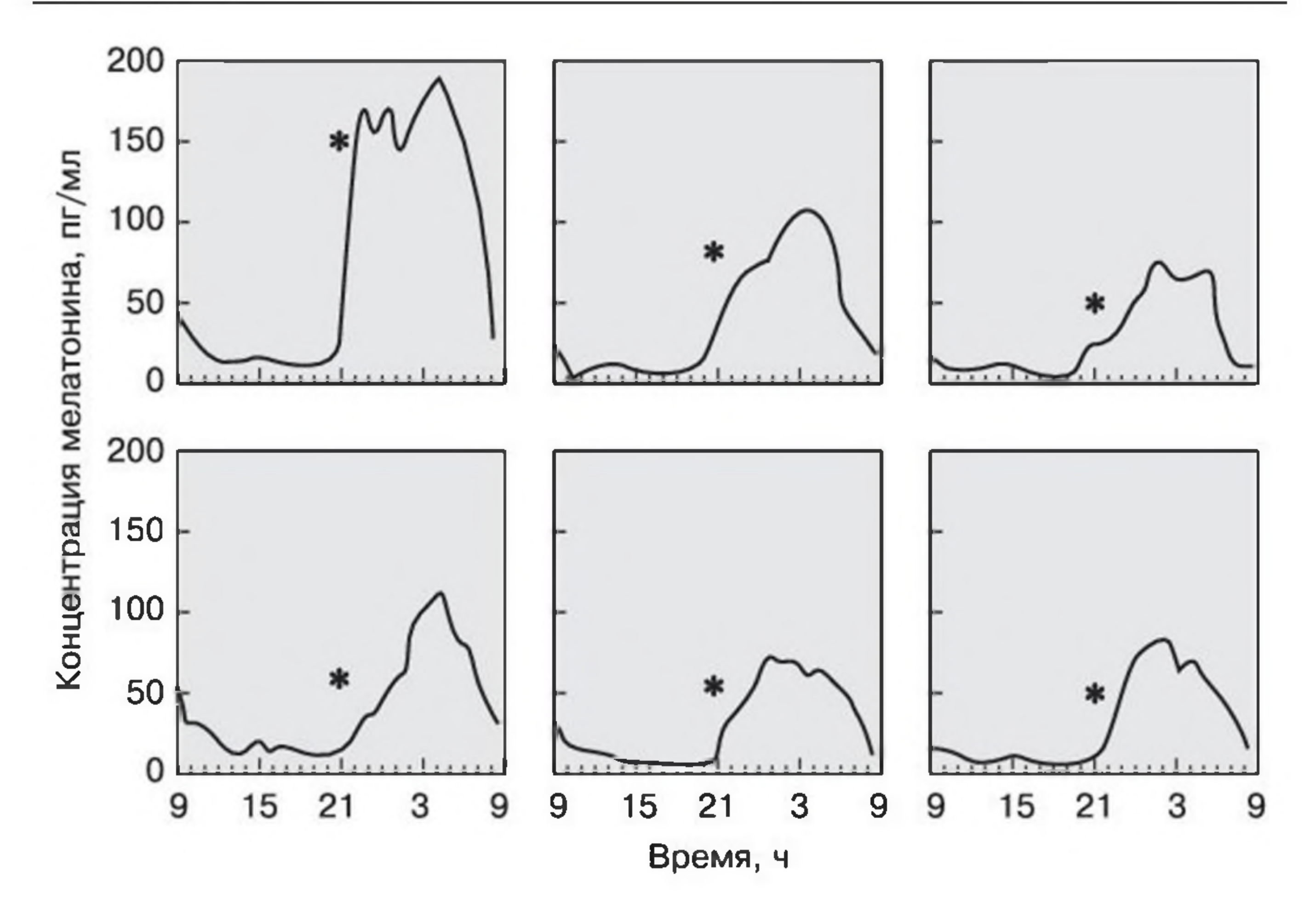


Рис. 5.4. Мелатониновые кривые у шести молодых здоровых испытуемых. Звездочками отмечено время отхода ко сну.

Источник: Zhdanova, Wurtman, 1998.

альном паттерне, характеризующем данную личность (Zhdanova, Wurtman 1997, 1998).

Кроме суточного, существует и сезонный паттерн выделения мелатонина, причем не только у млекопитающих с сезонным циклом репродукции, но и у человека. Аутопсия показала, что эпифизы у людей, живших в средних широтах Северного полушария и умерших в ноябре–январе, достоверно больше по размеру и весу, чем у группы лиц, соответственно подобранных по возрасту, полу и месту проживания, умерших в мае-июле. По-видимому, именно с ритмом эпифизарного мелатонина связаны в конечном счете хорошо известные сезонные изменения в общей активности и эмоциональном состоянии человека (Skinner, Malpaux, 1999).

Большая часть выброшенного в кровь мелатонина связывается с альбумином плазмы. Таким образом системный мелатонин предохраняется от быстрого распада и транспортируется к клеткам-мишеням (Анисимов и др., 2000). Период полужизни мелатонина в организме человека составляет, по разным данным, от 30 до 50 мин. Инактивация мелатонина происходит главным образом

в печени, где под воздействием системы микросомальных окислительных ферментов, связанных с белком Р-450, он превращается в 6-оксимелатонин. Большая часть окисленного мелатонина выводится с мочой и калом в виде сульфатного конъюгата, меньшая — в виде глюкоуронида. Небольшая часть мелатонина, попадающего в ликвор, превращается там в N-ацетил-5-метокси-кинуренамин. Лишь 2–3% мелатонина выводится с мочой в неизменном виде (Zhdanova, Wurtman, 1997).

Молекула мелатонина обладает небольшими размерами и высочайшей липофильностью, в силу чего для нее не существует в организме никаких преград, включая плацентарный и гематоэнцефалический барьеры. Применение иодированного и тритированного мелатонина позволило обнаружить области связывания мелатонина во многих периферических органах и тканях млекопитающих, в числе которых: сетчатка, половые железы, селезенка, печень, вилочковая железа, желудочно-кишечный тракт, некоторые неопластические ткани. Однако только в головном мозге выявлены многочисленные мембранные рецепторы мелатонина, спаренные с гуанин-нуклеотид связывающим белком (так называемый «G-белок»), обладающие высоким сродством и низкой насыщенностью (Zhdanova, Wurtman, 1997, 1998; Reppert, 1997; Fraschini, Stankov, 1994). Здесь есть две главные области связывания: туберальная часть аденогипофиза и СХЯ, причем обнаруживаются важные межвидовые различия. Так, в мозге собаки и кролика многочисленные рецепторы мелатонина обнаруживаются в обеих вышеуказанных областях, в то время как в мозге копытных (крупного рогатого скота, лошади, осла) и куньих — только в аденогипофизе, а в мозге человека — в основном в области СХЯ (Nonno et al., 1995; Stankov et al., 1991a,b; Stankov et al., 1994). Эти различия могут иметь важное значение, учитывая различия как сезонной репродукции, так и диурнальных функций мелатонина у дневных, ночных и сумеречных млекопитающих, о чем будет сказано далее.

Недавно был выделен ген, кодирующий основной рецептор мелатонина, относящийся, как уже было сказано, к надсемейству рецепторов, спаренных с G-белком; у человека белок-рецептор состоит из 350 аминокислотных остатков. Взаимодействие мелатонина с рецептором приводит к торможению активности аденилатциклазы и образования цАМФ в клетках-мишенях посредством механизма, чувствительного к токсину пертуссину. Торможение

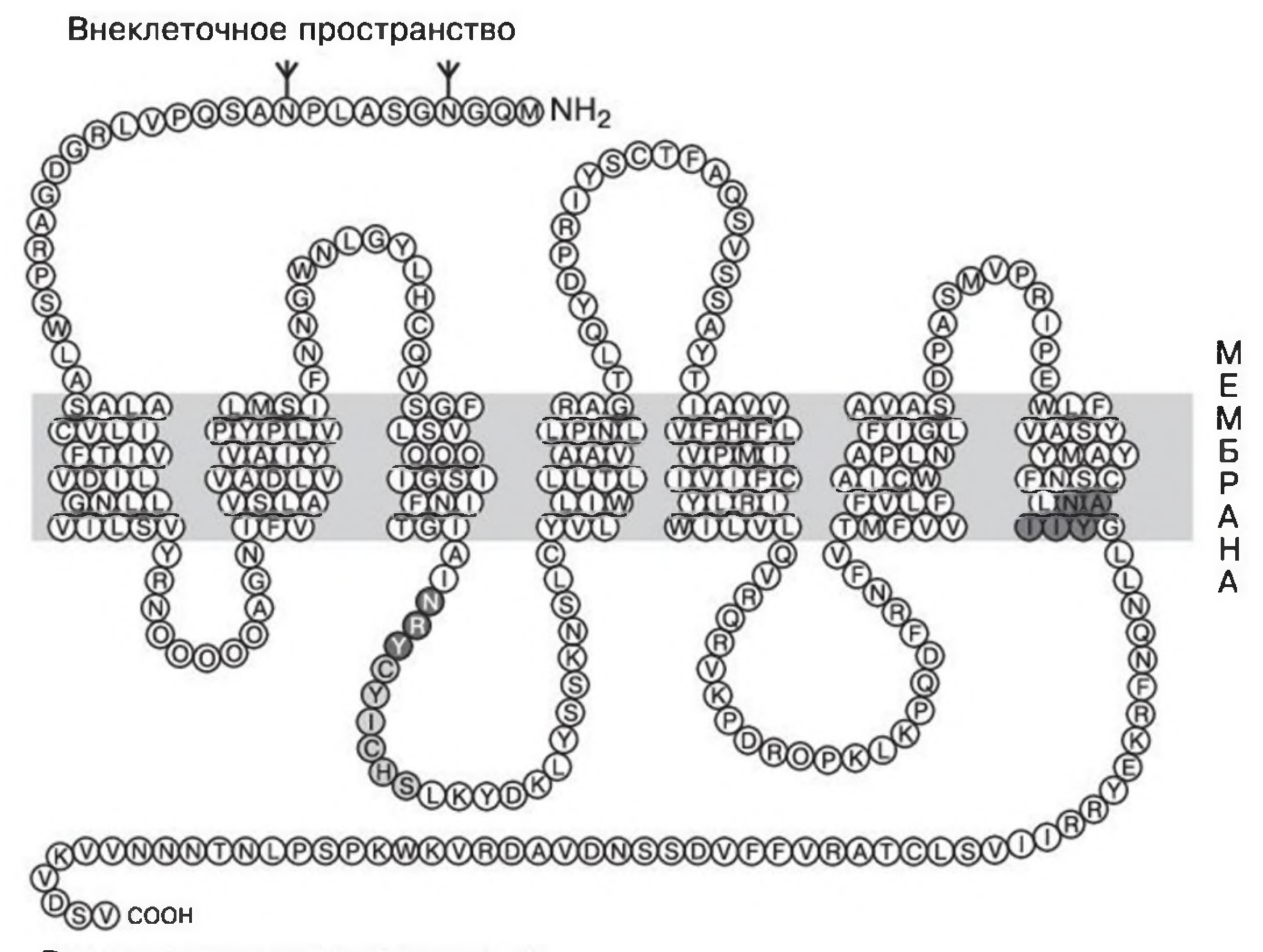


Рис. 5.5. Структура белка-рецептора мелатонина 1a. Каждый кружок представляет отдельный аминокислотный остаток, обозначенный общепринятым в биохимии однобуквенным кодом (см. цветную вклейку 2, рис. 28).

синтеза цАМФ в клетках-мишенях и является, по-видимому, первичной функцией мелатонина, хотя не исключено и его влияние на другие вторичные посредники, например, циклический гуанидин-монофосфат (цГМФ). Кроме этого в силу своей высокой гидрофобности мелатонин может, подобно стероидным гормонам, проникать через мембрану клеток-мишеней и связываться с рецепторами на поверхности ядра; проникать в ядро и реализовывать свое действие на уровне ядерного хроматина, непосредственно влияя на синтез белка генетическим аппаратом клетки (Анисимов и др., 2000; Zhdanova, Wurtman, 1997, 1998; Reppert, 1997).

Конечный эффект зависит не только от концентрации мелатонина, но и от длительности его воздействия на мишень и от чувствительности рецепторов. Имеется ряд данных, свидетельствующих в пользу предположения о том, что эта чувствительность

значительно варьирует в разное время суток, как и в разное время года. Весьма существенно также для понимания эффектов мелатонина то, что при резком прекращении его выброса происходит накопление цАМФ в тканях-мишенях, так что последействие его не менее важно, чем само действие (Zhdanova, Wurtman, 1997).

Зародыши и новорожденные плацентарные млекопитающие, включая человека, сами не образуют мелатонина, а пользуются материнским, поступающим через плаценту, а после отделения от матери — с молоком. Секреция мелатонина начинается лишь на третьем месяце постнатального развития ребенка. Выделение мелатонина эпифизом резко увеличивается с возрастом, достигая максимума уже в первые годы жизни (не позднее 5 лет), после чего начинается постепенное его снижение, продолжающееся в течение всей жизни человека. Снижение это довольно плавное; резкое падение наблюдается лишь в период полового созревания подростка (Максимович, 2002; Чазов, Исаченков, 1974; Czeisler, Turek, 1997; Zhdanova, Wurtman, 1997, 1998; Zhdanova et al, 1997).

В пожилом возрасте наблюдаются весьма значительные отклонения от среднего пониженного уровня мелатонина в крови, которые могут быть связаны с несколькими факторами, в числе которых: 1) различия в возрастном нарастании массы тела; 2) различия в возрастном известковании эпифиза; 3) различия в возрастном ослаблении симпатического тонуса, необходимого для ночной продукции мелатонина эпифизом. Среди любой группы людей, даже находящихся в весьма преклонном возрасте, всегда находятся индивидуумы, сохраняющие высокий уровень ночной секреции мелатонина. Считается, что возрастной уровень мелатонина связан как с генетической предрасположенностью и общим состоянием здоровья, так и с внешними факторами, в первую очередь со световым циклом (Zhdanova, Wurtman, 1997). Очевидно, что возрастное снижение секреции мелатонина носит в основном адаптивный характер: по мере ослабления выброса тропных гормонов аденогипофизом и угасания деятельности периферических эндокринных желез снижается и может вовсе исчезнуть потребность в их периодическом ночном торможении. Недавно постмортальные исследования подтвердили наличие рецепторов половых стероидов в эпифизе человека, что свидетельствует о том, что эпифиз действительно получает обратную информацию о циркулирующих в крови гормонах (Lavie, Luboshitzky, 1997). Эти явления подвергаются сейчас интенсивному изучению в ряде лабораторий мира.

В этой связи представляются совершенно необоснованными появившиеся некоторое время назад многочисленные публикации о якобы «безвредности» и даже необходимости постоянного возмещения возрастной «нехватки» мелатонина, что должно привести к улучшению общего состояния здоровья пожилых людей и продлению жизни (Пьерпаоли, Регельсон, 1997). Это привело к беспрецедентному в истории фармацевтики явлению, когда гормон человека — синтетический мелатонин — был разрешен к повсеместному применению в США в качестве пищевой добавки! Такое, по сути, бесконтрольное использование этого препарата, при котором его эффективная концентрация в крови может повышаться в десятки, сотни и даже тысячи раз по сравнению с естественным ночным уровнем, может привести не только к нарушению циркадианной ритмики и цикла «бодрствование–сон», но и к общей эндокринной недостаточности из-за неадекватного и чрезмерного торможения тропных гормонов аденогипофиза и периферических эндокринных желез в период жизни, когда в подобном торможении уже нет нужды, т.е., в конечном счете, к ухудшению здоровья и укорочению жизни — последствия, прямо противоположные тем, которые декларируются адептами «мелатонинового чуда»…

Таким образом, у млекопитающих, включая человека, выброс мелатонина эпифизом находится полностью под контролем СХЯ. СХЯ и эпифиз млекопитающих — две половины главных «биологических часов» в нашем организме, находящиеся между собой в реципрокных взаимоотношениях: зрительная стимуляция стимулирует нейроны СХЯ и тормозит эпифиз, а мелатонин эпифиза, связываясь с рецепторной зоной в преоптической области, тормозит разряды в СХЯ и потребление меченной 2-деоксиглюкозы, отражающее уровень метаболизма в этих ядрах. Таким образом осуществляется динамический гомеостаз в системе внутрисуточной ритмики. Например, разрушение СХЯ у барана вызывает исчезновение ночных пиков мелатонина, а пинеалэктомия у хомяка приводит к подавлению вспышек активности СХЯ в ответ на свет (Zhdanova, Wurtman, 1998).

Гормональные функции мелатонина изучаются особенно интенсивно последнюю четверть века, и в настоящее время библиография по этому вопросу уже значительно превысила 10 тысяч названий. Тем не менее не будет ошибкой сказать, что эпифиз остается наиме-

нее изученной из всех эндокринных желез, а фундаментальная роль мелатонина как важнейшего «тормозного» элемента в гормональной системе млекопитающих, играющего в ней, возможно, уникальную роль, сравнимую с той, которую играет, скажем, ГАМК в медиаторных системах головного мозга — только начинает осознаваться (Максимович, 2002; Чазов, Исаченков, 1974; Czeisler, Turek, 1997; Zhdanova, Wurtman, 1998; Skinner, Malpaux, 1999).

Необходимо упомянуть в этой связи идеи и разработки отечественного пинеолога А. М. Хелимского (Хелимский, 1969), впервые указавшего на социальный «стресс — результат все ускоряющихся темпов и ритмов развития человеческого общества. Стресс стал главной движущей силой эволюции человека», и реализуется эта движущая сила через эпифиз и его основной гормон — мелатонин (Хелимский, 1985). Согласно этому автору, хронический стресс матери во время беременности вызывает повышенный уровень кортикостероидов, которые проникают через плаценту и подавляют формирование эпифиза плода. За первую половину минувшего века средний вес эпифиза зрелого плода снизился, по его данным, почти в два раза! Такова, по-видимому, адаптивная эпигенетическая реакция человеческой популяции на условия жизни в постиндустриальном обществе. Снижение тормозящей роли мелатонина на функции аденогипофиза приводит к усиленному выбросу гормона роста, гормонов стресса, половых гормонов, фенотипически проявляющемуся в подростковой акселерации, часто носящей дисгармоничный характер. Дисгармония акселерации проявляется у подростков в таких явлениях, как диспропорциональный рост, раннее половое созревание, раннее ожирение, ранние гипертиреоидозы, усиление агрессивных реакций при фрустрации и т. п.

Мелатонин и сон

В настоящее время роль, по крайней мере косвенная, мелатонина эпифиза в таких явлениях, как внутрисуточная и сезонная ритмика, «бодрствование–сон», репродуктивное поведение, терморегуляция, иммунные реакции, внутриклеточные антиокислительные процессы, старение организма, опухолевый рост и психиатрические заболевания — представляется несомненной (Максимович, 2002; Чазов, Исаченков, 1974; Czeisler, Turek, 1997; Zhdanova, Wurtman, 1997, 1998; Zhdanova et al., 1997; Zhdanova, Friedman, 2002).

Несмотря на огромное количество работ, посвященных сравнению связи мелатонина с суточными и сезонными ритмами у разных видов животных, с одной стороны, и у человека, с другой, имеется лишь несколько исследований по влиянию мелатонина на сон млекопитающих, результаты которых весьма противоречивы. Так, имплантация кристаллического мелатонина (15–30 мкг) в подкорковые структуры мозга кошки вызывали быстрое наступление медленного сна с соответствующим увеличением амплитуды и уменьшением частоты электрической активности мозга (Marczynski et al., 1964). Седативные и сомногенные эффекты были обнаружены при внутрибрюшинном введении мелатонина (Holmes, Sugden, 1982) и его йодированного аналога (Sugden, 1995) крысам в дозах 2,5–10 мг/кг, однако в другом исследовании мелатонин и синтетический агонист его рецептора в тех же и меньших дозах не оказывали существенного воздействия на сон и ЭЭГ крыс (Tobler et al., 1994), и даже уменьшал сон у крыс (Mendelson, 1997) и хомяков (Huber et al., 1998).

Известно, что все звери по характеру своей активности подразделяются на дневных, ночных и сумеречных (не считая тех, чья активность не связана со сменой освещенности; к таким относится, например, крот-слепыш) (Tobler, Deboer, 2001). Однако у всех у них выброс мелатонина эпифизом происходит в темноте и блокируется на свету. У всех активность СХЯ блокируется мелатонином. Спрашивается, как может одно и то же вещество, выделяющееся в одно и то же время, управлять столь разными типами поведения у разных видов млекопитающих? Пока мы не имеем окончательного ответа на этот вопрос, но очевидно, что мелатонин влияет на поведение не непосредственно, а косвенно, через какие-то еще не известные механизмы. В этой связи весьма важными представляются следующие недавно полученные данные: 1) межвидовые различия в распределении областей связывания мелатонина в головном мозге млекопитающих (Nonno et al., 1995; Stankov et al., 1991); 2) различия в распределении подтипов рецепторов мелатонина внутри областей связывания (Reppert, 1997; Fraschini, Stankov, 1994); 3) особенности функциональной активности нейронов в области переднего гипоталамуса, находящейся в непосредственной близости к СХЯ и образующей с ней, вероятно, единый функциональный комплекс — это супраоптическое ядро и зона, непосредственно прилежащая к СХЯ с дорзальной стороны; у грызунов в этой области обнаружены такие клетки, которые

экспрессируют *c-fos* белок (что отражает их функциональную активацию) не в противофазе, а синфазно с выделением мелатонина, и связаны с реальным ритмом «активности–покоя» у данного животного (Smale et al., 2001). Все эти работы требуют дальнейшего анализа и обобщения.

В 1998–2000 годах в рамках проекта РФФИ мы предприняли экспериментальное изучение действия «физиологических» доз мелатонина (ICN Biomedicals, США) на хронически прооперированных кроликах (взрослые самцы). Необходимость такого изучения была вызвана как крайней противоречивостью имеющихся в литературе данных (Holmes S.W., Sugden, 1982; Lan et al., 2001; Mailliet, 2001), так и тем, что в аналогичной тест-системе подобное исследование ранее не проводилось. Вещество вводили: 1) перорально (п/о) в масляном растворе через гибкий зонд (50 мкг в 5 мл); 2) внутривенно (в/в) в 1%-ном этаноле (25 мкг в 0,5 мл). Эффекты сопоставлялись с контрольными введениями растворителей и фоновой регистрацией без введений у одних и тех же животных. Изучали цикл «бодрствование–сон» животных, спектральные характеристики электрической активности головного мозга (ЭЭГ) и температуру тела. Цифровую запись начинали сразу после введения и вели непрерывно на протяжении 12–24 ч. Введение производили через 1 ч после включения света, т.е. наступления 12-часового «дневного» периода в экспериментальных камерах.

Для контроля уровня сывороточного мелатонина в наших опытах проведено 3 взятия проб крови у животных для последующего определения уровня мелатонина радиоиммунным методом: через 1 час после включения света в камерах (минимальный уровень), через 1 ч после выключения света в камерах (максимальный уровень) и через 1 ч после введения мелатонина (контроль вводимой дозы). Средний уровень сывороточного мелатонина на свету составлял около 1,5 пг/мл (разброс: 0–3,5), а в темноте — 25 пг/мл (11–37); примерно такой же уровень в крови возникал и через 1 ч после в/в введения 25 мкг мелатонина на свету. Таким образом, мы показали, что уровень эндогенного мелатонина в плазме кроликов уже через 1 ч после пребывания на свету падает не менее, чем в 15 раз по сравнению с «ночным» уровнем, а примененные нами дозы были вполне «физиологичны».

Необходимо отметить, что кролики, в отличие от других лабораторных животных — мышей, крыс и кошек, — являются

животными со слабо выраженной циркадианной ритмичностью, что связано, видимо, с преимущественно сумеречным характером активности у диких кроликов в природных условиях. В нашей тест-системе средняя почасовая представленность (доля) бодрствования, медленного сна и всего сна в ночной период, с одной стороны, и дневной — с другой, была примерно одинакова; существенные различия отмечались лишь по быстрому сну: в светлое время его у кроликов значительно больше, чем ночью. Соответственно, исходя из почерпнутых из литературы данных и представлений, была выдвинута рабочая гипотеза о том, что введения мелатонина в противофазе с суточным ритмом его продукции, т.е. в светлое время суток, должны вызывать «обращение» суточного хода кривой «активности–покоя». Иными словами, в данной модели мелатонин вызовет небольшое увеличение бодрствования, уменьшение медленного сна и более выраженное подавление быстрого сна.

Однако полученные результаты полностью опровергли это предположение. Системное введение «физиологических» доз мелатонина, как пероральное, так и парентеральное (в/в), через 1 ч после включения света в камерах, на фоне 15-кратного падения уровня эндогенного мелатонина, приводило к резкому увеличению почасовой процентной представленности быстрого сна в светлое время суток без изменений медленного сна и бодрствования (рис. 5.6) (Ковальзон, Фесенко, 2005). По некоторым данным, периферическое введение мелатонина крысам, животным с выраженной ночной активностью, также вызывает подъем представленности именно быстрого сна (Holmes, Sugden, 1982; Mailliet et al., 2001; Mirmiran, Pevet, 1986). Интересно, что и у некоторых здоровых испытуемых после приема «физиологичных» доз отмечалось снижение латентности быстрого сна и увеличение его представленности в первых двух ночных циклах (Dijk, Cajochen, 1997).

Причина этого действия мелатонина на быстрый сон не ясна. Ее, тем не менее, можно поставить в связь с развиваемыми нами представлениями о филогенетически древней природе быстрого сна (Ковальзон, 2000), а также с данными об усилении восстановительных процессов в ткани мозга, происходящем во время быстрого сна. Можно предположить, что увеличение представленности быстрого сна по своему механизму является следствием изменения гормонального баланса, возникающего под влиянием введенного мелатонина; известно, что некоторые гормоны и регуляторные

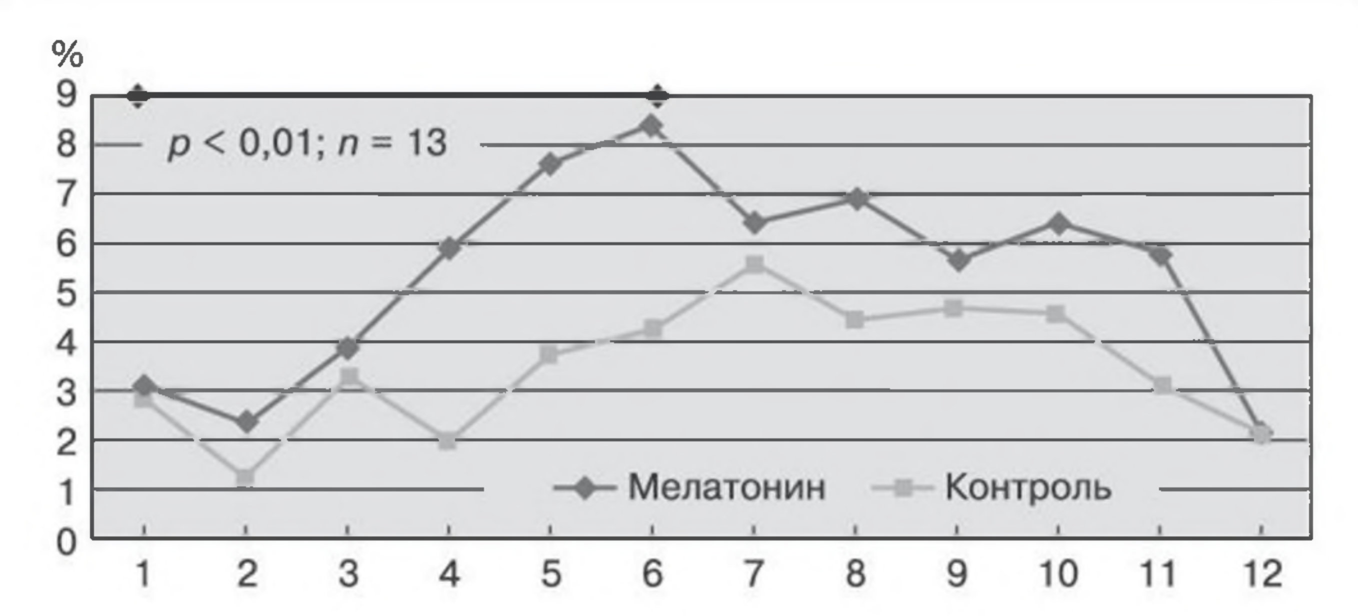


Рис. 5.6. Мелатонин увеличивает парадоксальный сон у кроликов при системном введении на свету в осенне-зимний период (Ковальзон, Фесенко, 2005)

пептиды, в числе которых соматолиберин, соматостатин, ВИП и CLIP (кортикотропиноподобный пептид из промежуточной доли гипофиза, $АКТГ_{18-39}$) могут оказывать стимулирующее воздействие на механизмы генерации быстрого сна (Ковальзон, 1994).

В то же время у диурнальных (дневных) млекопитающих, к которым относится человек, выброс мелатонина эпифизом действительно совпадает с привычными часами сна, что делает весьма соблазнительной гипотезу о наличии и причинно-следственной связи между этими двумя явлениями (Lan et al., 2001; Cajochen, 1997). Действительно, увеличение дневного уровня системного мелатонина, вызванное внутривенной инфузией триптофана, предшественника мелатонина, либо 5-метоксипсероленa, тормозящего его распад, вызывало у здоровых испытуемых усиление субъективной сонливости и укорочение латентного периода сна. Наоборот, подавление продукции мелатонина введением бета-блокаторов приводило к разрушению архитектуры сна (Zhdanova, Wurtman, 1998). У трех видов диурнальных обезьян (*Macaca mulatta*, *M. nemestrina* и *M. fascicularis*) вечерний оральный прием небольших («физиологичных») доз мелатонина вызывал снижение латентности и удлинение ночного периода покоя, что можно расценивать как мягкий сомногенный эффект (Zhdanova et al., 2002).

У человека подъем уровня мелатонина не является императивным, обязательным сигналом к началу сна. У большинства испытуемых прием физиологичных доз мелатонина вызывает лишь мягкий седативный эффект, способствуя некоторому общему рас-

слаблению, снижению реактивности на обычные окружающие стимулы, что приводит к наступлению спокойного бодрствования и плавному засыпанию; мелатонин не вызывает у человека, подобно мощным «ночным» седатикам-гипнотикам бензодиазепинового ряда, ощущения невыносимой усталости и непреодолимой тяги ко сну. Если данный субъект достаточно мотивирован, он может легко преодолеть «снотворные» свойства мелатонина. Как объективные (по полисомнограмме), так и субъективные (по отчетам здоровых испытуемых и больных с инсомнией) фармакологические характеристики «классических» бензодиазепиновых седатиков-гипнотиков и мелатонина — резко разнятся (Zhdanova, Friedman, 2002).

Исходя из корреляции между субъективно ощущаемым и объективно подтвержденным ежевечерним нарастанием сонливости, с одной стороны, и началом роста уровня мелатонина в крови, с другой, предполагается, что роль мелатонина состоит скорее в создании «предрасположенности ко сну», в торможении механизмов бодрствования, чем в прямом воздействии на сомногенные структуры. Из-за высокой насыщенности СХЯ и прилежащих областей преоптической области высокоаффинными рецепторами мелатонина, этот гормон наряду с рядом других физических (яркий свет) и биохимических факторов (в числе последних — нейромедиаторы глутаминовая кислота и серотонин, а также нейропептиды NPY — «нейропептид-тирозин» и SP — «вещество П») способен, как уже говорилось, оказывать мощные модулирующие воздействия на активность главного осциллятора в организме млекопитающих, в том числе и человека. Так, если мелатонин вводится в утренние часы, то он вызывает задержку циркадианной фазы человека, а если в вечерние — то, наоборот, сдвиг фазы «вперед». Эти фазовые сдвиги у человека не превышают 30–60 мин в сутки. Таким образом, путем ежедневного приема мелатонина можно добиться сдвига суточного цикла «активности–покоя» человека на несколько часов в ту или другую сторону, что бывает необходимо при трансмеридиональных перелетах или при сменной работе (Zhdanova, Wurtman, 1997). Десинхронизация между выбросом мелатонина эпифизом и периодом сна у человека может возникнуть в результате действия следующих факторов: 1) полной слепоты, в случае которой обычно отмечается так называемый «свободно текущий» (free-run) ритм секреции мелатонина с периодом,

превышающим 24 ч; 2) удаления или функционального разрушения эпифиза, приводящего к прекращению продукции мелатонина; 3) изменения светового режима при трансмеридиональных перелетах или сменной работе, в результате чего сон нарушается и количественно, и качественно; при этом своевременное введение мелатонина может способствовать быстрому «переводу» биологических часов организма на новый ритм (Zhdanova, Wurtman, 1997).

В отношении трансмеридиональных перелетов пинеологами даются следующие рекомендации: 1) при перелетах на расстояние менее трех часовых поясов применение мелатонина бесполезно; 2) при перелетах на 3–6 поясов в Восточном направлении рекомендуется прием 0,2 мг мелатонина при отходе ко сну по местному времени для сдвига фазы суточного ритма влево по оси времени (advanced shift); 3) при перелетах на 3–6 часовых поясов в западном направлении рекомендуется прием 0,1 мг мелатонина сразу после полуночи по местному времени, если человек в это время не спит, или же при спонтанном пробуждении в ранние утренние часы, характерном при таких перелетах, для сдвига суточной фазы вправо по сои времени (delayed shift); 4) при перелетах на 7–12 поясов в любом направлении применение мелатонина противопоказано, поскольку может усилить внутренний десинхроноз и ухудшить субъективное состояние человека (Zhdanova, Wurtman, 1997).

Что касается применения мелатонина для коррекции биоритмов при сменной работе, то оно зависит и от характера этой работы, и от освещенности, и от особенностей данной личности, так что решение о возможности, дозе и моменте приема принимается в каждом случае индивидуально с обязательным учетом паттерна (формы) кривой мелатонина до и после его приема. Разработанные в настоящее время весьма чувствительные (от 0,5 пг/мл) методы определения мелатонина не только в плазме крови, но и в моче и слюне, делают такое использование мелатонина вполне возможным (Zhdanova, Wurtman, 1997).

Мелатонин абсолютно не токсичен, что способствовало его применению в очень больших, так называемых «фармакологических» дозах (от миллиграммов до граммов), далеких от «физиологических», составляющих десятые доли миллиграмма. Некоторые фирмы, поставляющие синтетический мелатонин на фармацевтический рынок, в том числе на российский, перешли на расфасовку

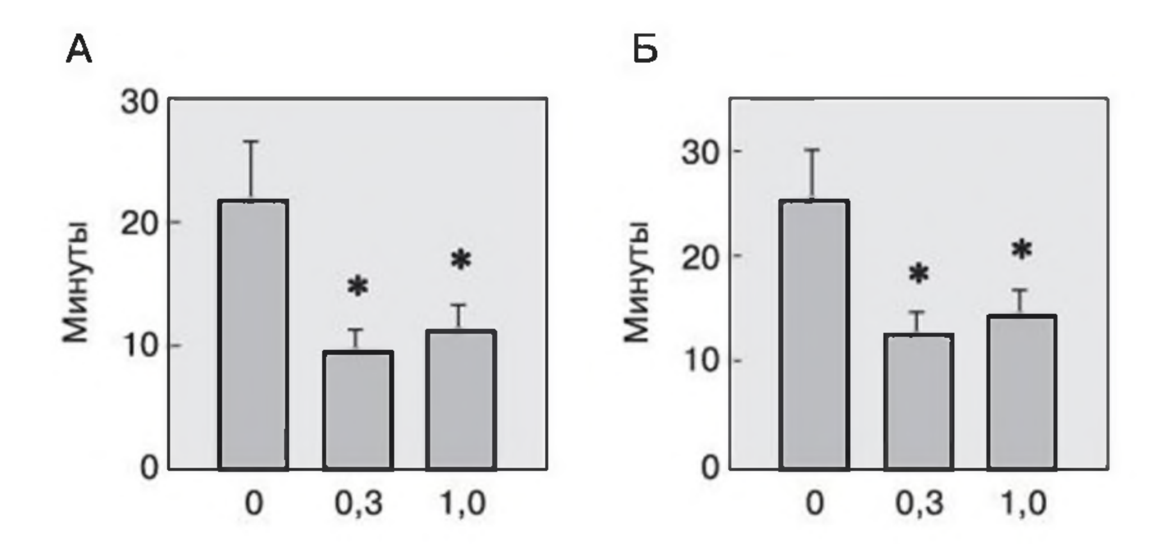


Рис. 5.7. Действие мелатонина (0,3 или 1,0 мг п/о) на среднюю латентность к: *А* — началу сна; *Б* — началу стадии 2 медленного сна по сравнению с плацебо (0) у молодых здоровых испытуемых (N = 11). Прием мелатонина был проведен в период низкого «давления» сна, за 2–4 ч до обычного времени отхода ко сну; $^*p<0{,}005$

мелатонина исключительно в дозах 3 и 5 мг активного вещества на таблетку или капсулу. Это делает практически невозможным его потребление в «физиологических» дозах. Однако недавно проведенные исследования с оральным введением «физиологических» доз мелатонина (0,1–0,3 мг) в дневное время, вызывающих подъем плазменного мелатонина до 50–120 пг/мл, что примерно соответствует его ночному уровню у взрослых здоровых испытуемых, выявили небольшой, но достоверный сомногенный эффект. Этот эффект выражался в усилении субъективной сонливости и укорочении латентного периода 1-й и 2-й стадий (рис. 5.7). Вечернее введение улучшало характеристики ночного сна у больных с инсомнией, укорачивало латентность, но почти не изменяло структуры сна у здоровых испытуемых (Zhdanova, Wurtman, 1997, 1998; Zhdanova et al., 1997; Zhdanova I.V., Friedman, 2002).

В последние годы на основе мелатонина и его рецепторов разработаны новые лекарственные средства: антидепрессант агомелатин, снотворные рамелтеон и сиркадин. Агомелатин — агонист обоих рецепторов мелатонина (МТ-1 и МТ-2) и одновременно антагонист одного из многочисленных рецепторов серотонина — 5-HT_{2C}, при введении крысам в темный период суток увеличивает представленность быстрого и медленного сна и подавляет бодрствование в течение 3 ч (Descamps et al., 2009). Рамелтеон — трициклический аналог мелатонина с пролонгированным действием,

агонист рецепторов МТ-1 и МТ-2, обладает «мягким» снотворным эффектом, укорачивает латентность к ночному сну, увеличивает его длительность и снижает количество ночных пробуждений у диурнальных обезьян, у здоровых испытуемых и больных бессонницей (Pandi-Perumal et al., 2009). Сиркадин — также синтетический аналог мелатонина с пролонгированным действием, также обладает «мягким» снотворным эффектом и вдобавок улучшает когнитивные способности после пробуждения (Zisapel, 2009). Можно не сомневаться, что фармакологию мелатонина ожидает большое будущее.

Выводы

1. Эпифиз мозга и его основной гормон мелатонин — важнейшее звено эндокринной системы млекопитающих, основной функцией которого является модуляция выделения тропных гормонов аденогипофиза и активности периферических гормональных желез путем их периодического «подтормаживания» в темное время суток. Эффективность этой модуляции определяется рядом внешних и внутренних факторов, в числе которых: вращение Земли вокруг своей оси, обращение Земли вокруг Солнца, возраст организма, масса тела.
2. Участие мелатонина эпифиза в регуляции внутрисуточных ритмов млекопитающих носит вторичный и неспецифический характер. Оно зависит как от врожденных, так и от «привычных» ритмов «активности–покоя» данного организма.
3. У диурнальных млекопитающих, к которым относится человек, ритм выделения мелатонина эпифизом оказывается «привязан» к периодам консолидированного ночного сна. Это позволяет использовать прием «физиологических» доз мелатонина (0,1–0,5 мг) для коррекции внутрисуточных ритмов, лечения некоторых видов инсомний и т.д. В большинстве таких случаев время орального приема мелатонина и его доза должны определяться врачом с учетом паттерна мелатониновой кривой данного пациента (суточной динамики концентрации мелатонина в крови, моче или слюне).
4. Следует призвать больничные и аптечные учреждения отказаться от закупок коммерческого мелатонина, расфасованного в дозах 3 и 5 мг на таблетку или капсулу, в пользу такового в расфасовке по 0,1–0,3 мг.

Литература

Анисимов В. Н., Кветной И. М., Комаров Ф. И., Малиновская Н. К. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. М.: Советский спорт, 2000.

Ковальзон В. М. DSIP: пептид сна или неизвестный гормон гипоталамуса? // Ж. эвол. биохим. физиол. 1994. Т. 30. № 2. С. 310–319.

Ковальзон В. М. Необычайные приключения в мире сна и сновидений // Природа. 2000. № 1. С. 12–20.

Ковальзон В. М. Мелатонин, эпифиз и сон млекопитающих // Нейрохимия. 2003. Т. 20. № 2. С. 93–100.

Ковальзон В. М. Мелатонин — без чудес // Природа. 2004. № 2. С. 12–19.

Ковальзон В. М., Вейн А. М. Мелатонин и сон // Мелатонин в норме и патологии / Ред. Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт, Н. К. Малиновская, В. Н. Анисимов. М.: ИД Медпрактика-М, 2004. С. 182–197.

Ковальзон В. М., Фесенко Г. Н. Вариабильные эффекты экзогенного мелатонина на цикл сон-бодрствование лабораторных кроликов // Нейрохимия. 2005. Т. 22. № 2. С. 120–124.

Максимович А. А. Структура и функции пинеальной железы позвоночных // Ж. эвол. биохим. физиол. 2002. Т. 38. № 1. С. 3–13.

Мелатонин в норме и патологии. М.: ИД Медпрактика-М, 2004.

Пьерпаоли В., Регельсон У. Чудо мелатонина (пер. с англ.). М.: Бином, 1997.

Хелимский А. М. Эпифиз. М.: Медицина, 1969.

Хелимский А. М. Дисгармоничная акселерация как возможная область применения нейропептидов эпифиза // Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии (Тез. докл. 1-й Всес. конф.). Томск, 1985. С. 129–131.

Чазов Е. И., Исаченков В. А. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. М.: Наука, 1974.

Cajochen C., Kräuchi K., Wurtz-Justice A. The acute soporific action of daytime melatonin administration: effects on the EEG during wakefulness and subjective alertness // J. Biol. Rhythms. 1997. V. 2. No. 6. P. 636–643.

Czeisler C., Turek F. W., eds. Melatonin, Sleep and Circadian Rhythms: current progress and controversies // J. Biol. Rhythms. 1997. V. 12. No. 6. P. 485–714.

Descamps A. et al. Influence of the novel antidepressant and melatonin agonist/serotonin2C receptor antagonist, agomelatine, on the rat sleep–wake cycle architecture // Psychopharmacology. 2009. V. 205. P. 93–106.

Dijk D.-J., Cajochen C. Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and the sleep EEG // J. Biol. Rhythms. 1997. V. 2. No. 6. P. 627–635.

Foulkes N. S. et al. Rhythmic transcription: the molecular basis of circadian melatonin synthesis // Trends Neurosci. 1997. V. 20. P. 487–492.

Fraschini F., Stankov B. High affinity melatonin receptors in the vertebrate brain: implications for the control of the endogenous oscillatory systems // Chronobiologia. 1994. V. 21. P. 89–92.

Hardeland R., Balzer I., Poeggeler B. et al. On the primary functions of melatonin in evolution — mediation of photoperiodic signals in a unicell, photooxidation, and scavenging of free-radicals // J. Pineal Res. 1995. V. 18. No. 2. P. 104–111.

Holmes S. W., Sugden D. Effects of melatonin on sleep and neurochemistry in the rat // Br. J. Pharmac. 1982. V. 76. P. 95–101.

Huber R., DeBoer T., Schwierin B., Tobler I. Effect of melatonin on sleep and brain temperature in the Djungarian hamster and the rat //Physiol. Behav. 1998. V. 65. No. 1. P. 77–82.

Lan C.-T., Hsu J.-C., Ling E.-A. Influence of sleep deprivation coupled with administration of melatonin on the ultrastructure of rat pineal gland // Brain Research. 2001. V. 910. P. 1–11.

Lavie P., Luboshitzky R. Melatonin: possible role in human sleep and reproduction// Sleep and sleep disorders: from molecule to behavior // Sleep and sleep disorders: from molecule to behavior/ Eds. Hayaishi O., Inoué S. Tokyo: Academic Press, 1997. P. 209–222.

Mailliet P., Galloux P., Poisson D. Comparative effects of melatonin, zolpidem and diazepam on sleep, body temperature, blood pressure and heart rate measured by radiotelemetry in Wistar rats // Psychopharmacology. 2001. V. 156. P. 417–426.

Marczynski T. J., Yamaguchi N., Ling G. M., Grodzinska L. Sleep induced by the administration of melatonin (5-methoxyn-acetyltryptamine) to the hypothalamus in unrestrained cats // Experientia. 1964. V. 20. No. 8. P. 435–437.

Mendelson W. B. Efficacy of melatonin as a hypnotic agent // J. Biol. Rhythms. 1997. V. 12. No. 6. P. 651–656.

Mirmiran M., Pevet P. Effects of melatonin and 5-methoxytryptamine on sleep-wake patterns in the male rat // J. Pineal Res. 1986. V. 3. P. 135–141.

Nonno R., Capsoni S., Lucini V. et al. Distribution and characterization of the melatonin receptors in the hypothalamus and pituitary gland of three domestic ungulates // J. Pineal Res. 1995. V. 18. P. 207–216.

Pandi-Perumal S. R. et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways // Progress in Neurobiology. 2008. V. 85. P. 335–353.

Pandi-Perumal S. R. et al. Ramelteon: a Review of its Therapeutic Potential in Sleep Disorders // Adv. Ther. 2009. V. 26. No. 6. P. 613–626.

Reppert S. M. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G-protein-coupled receptors // J. Biol. Rhythms. 1997. V.12. No. 6. P. 528–531.

Simonneaux V., Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters // Pharmacological Reviews. 2003. V. 55. No. 2. P. 325–395.

Skinner D. C., Malpaux B. High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to Galen vein blood recirculating through the choroid plexus // Endocrinology. 1999. V. 140. P. 4399–4405.

Smale L., Castleberry C., Nunez A. A. Fos rhythms in the hypothalamus of Rattus and Arvicanthis that exhibit nocturnal and diurnal patterns of rhythmicity // Brain Research. 2001. V. 899. P. 101–105.

Stankov B., Cozzi B., Lucini V., Capsoni S. et al. Localization and characterization of melatonin binding sites in the brain of the rabbit // Neurosci. Lett. 1991. V.133. No. 11. P. 68–72.

Stankov B., Cozzi B., Lucini V. et al. Characterization and mapping of melatonin receptors in the brain of three mammalian species: rabbit, horse and sheep // Neuroendocrinol. 1991. V. 53. P. 214–221.

Stankov B., Moller M., Lucini V., Capsoni S. et al. A carnivore species (Canis familiaris) expresses circadian melatonin rhythm in the peripheral blood and melatonin receptors in the brain // Eur. J. Endocrinol. 1994. V. 131. No. 8. P. 191–200.

Sugden D. Sedative potency and 2-[^{125}I]iodomelatonin binding affinity of melatonin analogues // Psychopharmacology. 1995. V. 117. No. 3. P. 364–370.

Tan D.-X. et al. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin // J. Pineal Res. 2003. V. 34. P. 75–78.

Tobler I., Deboer T. Sleep in the Blind Mole Rat *Spalax Ehrenbergi* // Sleep. 2001. V. 24. No. 2. P. 147–154.

Tobler I., Jaggi K., Borbely A. A. Effects of melatonin and the melatonin receptor agonist S-20098 on the vigilance states, EEG spectra, and cortical temperature in the rat // J. Pineal Res. 1994. V. 16. No. 1. P. 26–32.

Wurtman R. J., Lieberman H. R. Melatonin secretion as a mediator of circadian variations in sleep and sleepiness // J. Pineal Res. 1985. V. 2. P. 301–303.

Zhdanova I. V., Friedman L. Melatonin for treatment of sleep and mood disorders // Natural medications for psychiatric disorders: considering the alternatives / Eds. Mischoulon D., Rosenbaum J. Lippincot: Williams & Wilkins, 2002. P. 147–174.

Zhdanova I. V., Geiger D. A., Schwagerl A. L. et al. Melatonin promotes sleep in three species of diurnal nonhuman primates // Physiol. Behav. 2002. V. 75. P. 523–529.

Zhdanova I. V., Lynch H. J., Wurtman R. J. Melatonin: a sleep-promoting hormone // Sleep. 1997. V. 20. No. 10. P. 899–907.

Zhdanova I. V., Wurtman R. J. Efficacy of melatonin as a sleep-rpomoting agent // J. Biol. Rhythms. 1997. V. 12. No. 6. P. 644–650.

Zhdanova I. V., Wurtman R. J. The pineal hormone — melatonin // Endocrinology: basic and clinical principles / Eds.: Conn P. M., Melmed S. Humana Press: Totowa, N. J., 1998. P. 279–290.

Zisapel N. Medications for sleep // Frontiers in Neuroscience. 2009. V. 3. No. 3. P. 434–435.

Глава 6

Взаимодействие циркадианных и гомеостатических механизмов: модель Борбели

Для описания взаимодействия механизмов циркадианной ритмики и механизмов «бодрствования–сна» швейцарским сомнологом Александром Борбели еще в начале 80-х годов минувшего века была предложена так называемая двухкомпонентная модель, основанная на взаимодействии двух процессов — S и C (рис. 6.1). Процесс S (sleep) — гомеостатический, монотонный, связанный с постепенным плавным нарастанием сонливости в ходе бодрствования. Его можно измерить, например, по так называемому дельта-индексу ЭЭГ, который минимален в момент пробуждения, экспоненциально увеличивается во время бодрствования и приближается к максимуму в момент начала медленного сна, в ходе которого происходит его постепенное снижение. Процесс S можно сравнить с песочными часами, которые переворачиваются 2 раза в сутки. Само существование процесса S не вызывает сомнений, оно подтверждено многими экспериментами на животных и исследованиями на людях, но *что* лежит в его основе — оставалось до последнего времени неясным. Система VLPO не может быть источником этого процесса, так как сама находится под его воздействием. Одним из «кандидатов» в биохимический «субстрат» процесса S является аденозин (см. выше). Недавно проведенные (2007 г.) молекулярно-генетические исследования группы швейцарских и американских ученых на мышах показали, что другой возможный фактор, участвующий в генерации процесса S, может быть связан с экспрессией нескольких генов мозга, синтезирующих белки, защищающие нейроны от повреждающего действия избытка глютамата, который также накапливается в ходе продолжительного бодрствования.

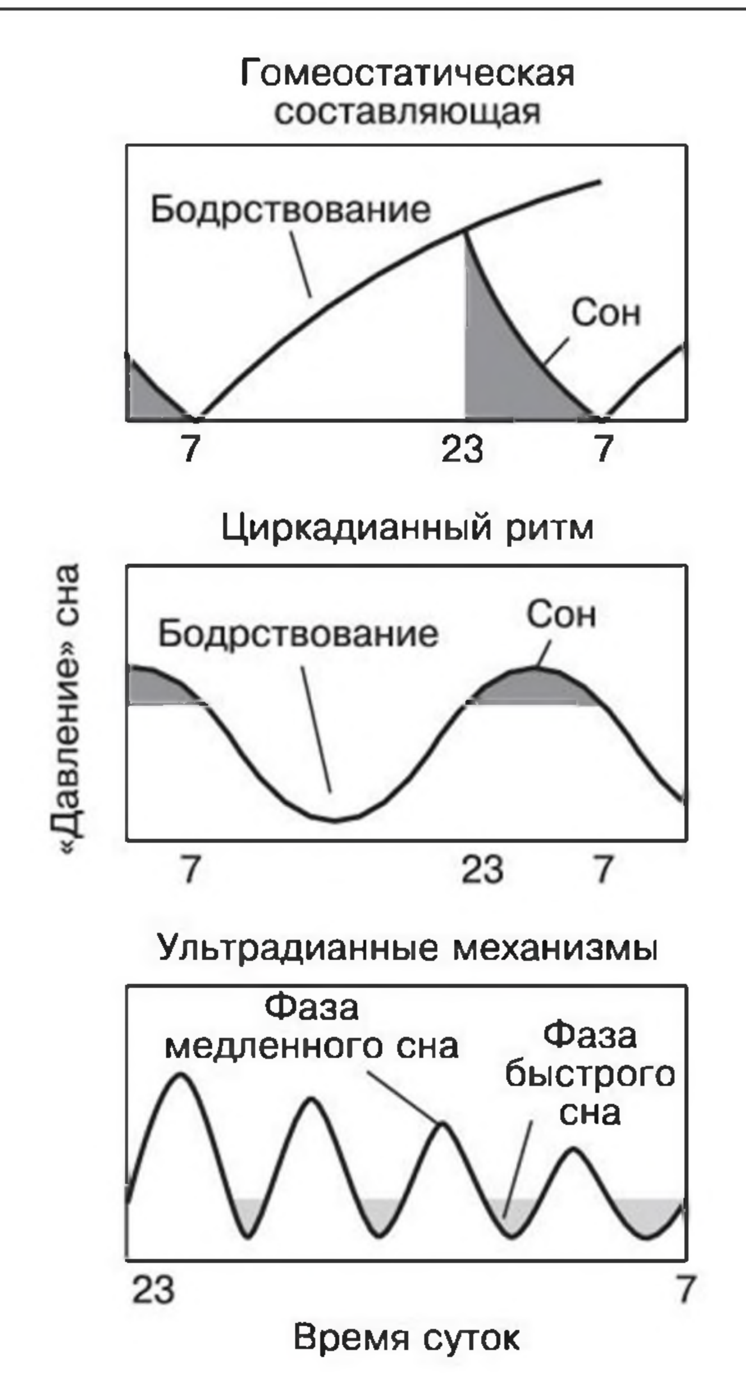


Рис. 6.1. Гомеостаз сна. Три основных процесса, вовлеченных в регуляцию сна. Длительность и интенсивность сна поддерживается гомеостатической составляющей (периоды сна отмечены синим), циркадианный ритм определяет периоды нарастания «давления» сна, а ультрадианные механизмы лежат в основе циклического чередования медленной и быстрой (отмечено красным) фаз в ходе ночного сна. При этом от цикла к циклу продолжительность и интенсивность медленной фазы постепенно снижается, а быстрой — возрастает (см. цветную вклейку 2, рис. 29).

Источник: Achermann P., Borbely A. A. 2003.

Процесс С (circadian) — немонотонный, ритмический; его легче всего измерить по уровню двигательной активности подопытных животных. Процесс С можно сравнить с часами со стрелками, совершающими полный оборот за 24 ч. В основе этого процесса

лежит работа биологических часов организма (СХЯ и мелатонина эпифиза), о чем было рассказано выше. Согласно модели, состояние организма в каждый момент времени суток определяется алгебраической суммой циркадианного и гомеостатического компонентов. Сон начинается, когда эта сумма (или разность) достигает некоего порога, и прекращается, когда она уменьшается до нуля.

Модель Борбели подвергалась неоднократным усовершенствованиям и доработкам различными авторами; в частности, был добавлен третий фактор, называемый «инерция сна», для описания кратковременного дневного сна у человека. Тем не менее основные ее положения со временем были полностью подтверждены. Она позволяет правильно рассчитать «давление» сна не только качественно, но и количественно в условиях депривации, при ряде заболеваний и т.д. Например, согласно модели, в ходе депривации сна у здоровых испытуемых периоды непереносимой сонливости должны чередоваться с периодами относительной ремиссии, когда «давление» сна почти не чувствуется; эти периоды могут быть предсказаны по ходу синусоиды процесса С, что было полностью подтверждено в реальных исследованиях (рис. 6.2). Недавно было показано (Huber et al., 2007), что не только время от момента пробуждения, но и то, *чем* было заполнено это время, т.е. не только количество, но и качество бодрствования отражается на протекании процесса S. Если у крыс была сильнее выражена исследовательская активность, то и дельта-индекс в последующих периодах медленного сна будет выше.

Единственным ограничением модели Борбели является то, что она оказалась неприменима к организации быстрого сна, которая, очевидно, не подчиняется законам гомеостатического регулирования. Быстрый сон рассматривается как особый процесс, который периодически вторгается в ход двухкомпонентного гомеостатического процесса, на некоторое время разрушая последний. Неоднократные попытки адаптировать эту модель к регуляции быстрого сна пока не увенчались успехом. Поэтому другие авторы предложили свои модели регуляции сна, опирающиеся на модель Борбели, но включающие и быстрый сон. Наконец, были предприняты попытки интеграции этих моделей в единую, комбинированную модель (рис. 6.3).

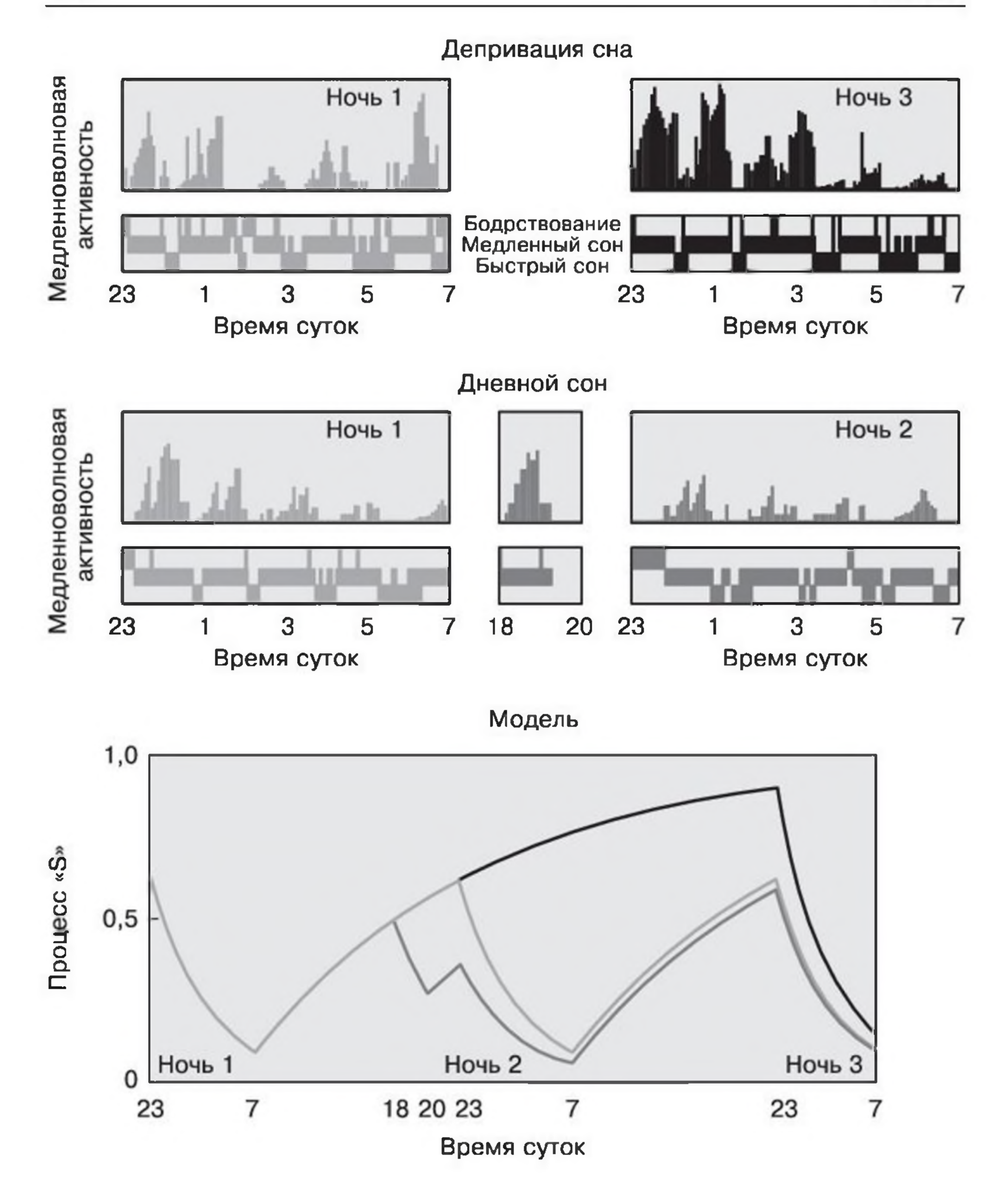


Рис. 6.2. Процесс S. Динамика медленноволновой активности и структуры сна в ходе фоновой ночи (Ночь 1), после 40-часовой депривации сна (Ночь 3) и после периода дневного сна (Ночь 2). На нижнем рисунке показана модель гомеостатического процесса S. Синим отмечен фон с 8-часовым периодом консолидированного сна; красным — депривация и «отдача» сна; розовым — 2-часовый дневной сон в 18 ч. (см. цветную вклейку 2, рис. 30).

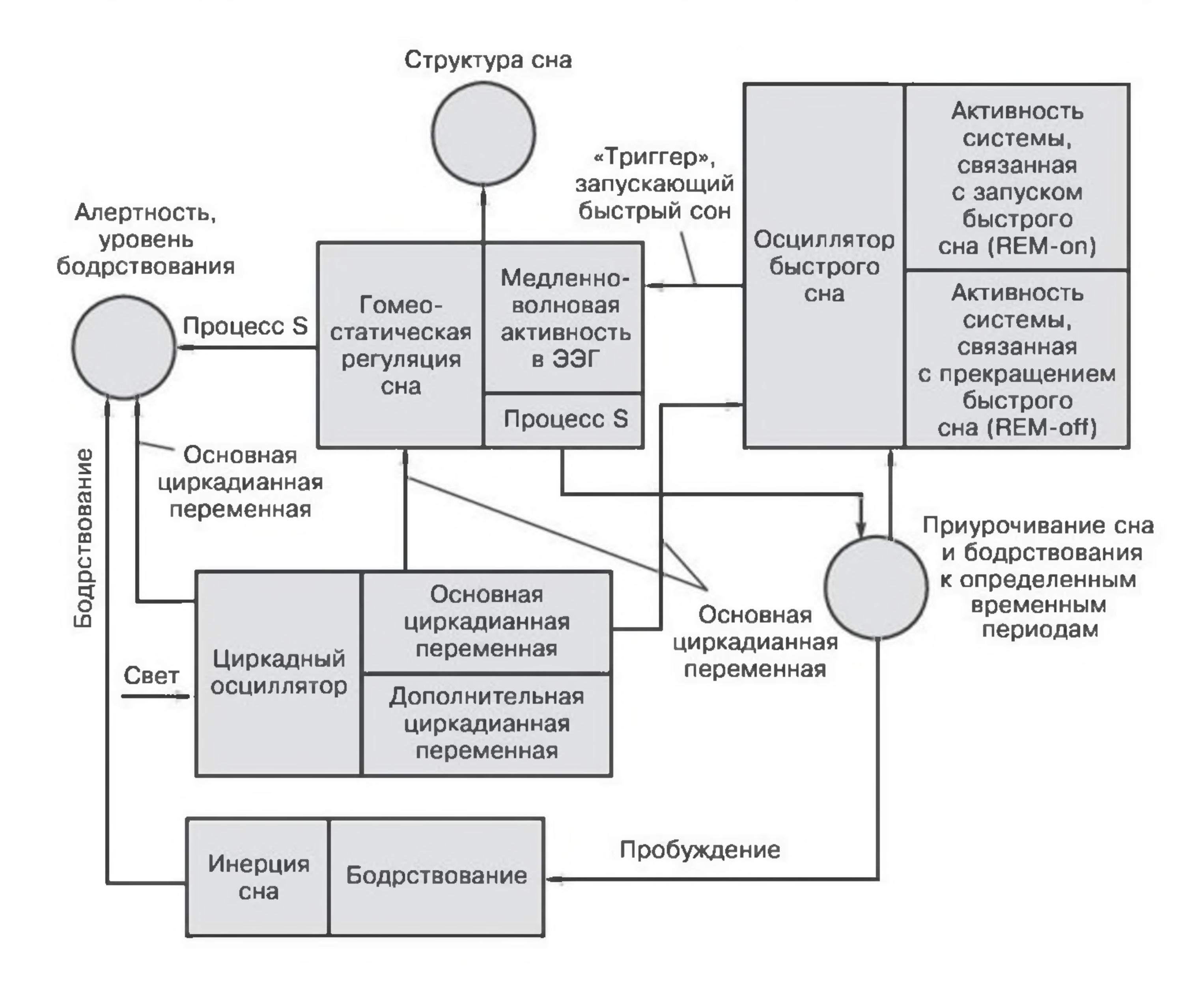


Рис. 6.3. Комбинированная модель регуляции сна

Попытка объединить различные концепции регуляции цикла «бодрствование–сон» в единую модель. Модели разных авторов рассматриваются в качестве «модулей», объединение которых формирует более сложную, комбинированную модель. Предварительные проверки подтвердили возможность объединения гомеостатических, циркадианных и ультрадианных факторов регуляции ночного сна и дневной сонливости в единую модель.

Упрощенное схематическое изображение комбинированной модели регуляции сна. Прямоугольники — первичные состояния системы (вторичные состояния обозначены прямоугольниками меньшего размера); кружки — переменные, зависящие от данного состояния; стрелки — направленность эффекта (по отношению к данному первичному, но не вторичному состоянию!).

Источник: Silver, LeSauter, 2008.

Литература

Борбели А. Тайна сна / пер. с нем. В. М. Ковальзона. М.: Знание. 1989. (www.sleep.ru).

Achermann P., Borbely A. A. Mathematical models of sleep regulation // Frontiers in Bioscience. 2003. V. 8. P. s683–s693.

Borbely A. A., Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation // Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. / Kryger M. H., Roth T., Dement W. C., eds. Elsevier: Amsterdam, 2005. P. 405–417.

Dijk D.-J., Franken P. Interaction of sleep homeostasis and circadian rhythmicity: dependent or independent systems? // Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. / Kryger M. H., Roth T., Dement W. C., eds. Elsevier: Amsterdam, 2005. P. 418–434.

Huber R., Tononi G., Cirelli C. Exploratory behavior, cortical BDNF expression, and sleep homeostasis // Sleep. 2006. V. 30. No. 2. P. 129–139.

Silver R., LeSauter J. Circadian and homeostatic factors in arousal // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. V. 1129. P. 263–274.

Tononi G., Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis // Brain Research Bulletin. 2003. V. 62. P. 143–150.

Глава 7

Молекулярно-генетические и клеточные механизмы сна

Основные признаки медленного и быстрого сна, описанные у человека, отмечаются у всех теплокровных животных — зверей и птиц. Сон приматов отличается от сна более низкоорганизованных млекопитающих более сложной и дифференцированной картиной медленного сна с демонстрацией трех, четырех и даже пяти стадий (тогда, как у кошек, скажем, выделяют две стадии, а у крыс — лишь одну). С другой стороны, у приматов, в силу строения их мозга, отсутствует гиппокампальный тета-ритм[1], столь хорошо выраженный в быстром сне у лабораторных животных. Кроме того, у ряда видов, в особенности у водных млекопитающих, отмечаются весьма интересные отличия в организации сна, связанные главным образом с особенностями их экологии (см. следующую главу). Однако в целом никакого существенного усложнения основных количественных и качественных проявлений медленного и, особенно, быстрого сна в ходе прогрессивной энцефализации и кортикализации в ряду млекопитающих не прослеживается (Латаш, Ковальзон, 1985). Консерватизм этих механизмов создает впечатление, что основная функция сна скрывается не столько на уровне нейронных сетей, сколько на уровне отдельных клеток или даже молекул.

Революционными для понимания этих процессов явились исследования Ирен Тоблер, Александра Борбели и их сотрудников в Цюрихском университете, сделанные еще в конце 80-х — начале 90-х годов прошлого века, касающиеся характеристик состояния покоя у холоднокровных. Изучая ритмы активности и покоя у холоднокровных позвоночных и беспозвоночных (рыбы, тараканы

---

[1] Недавние исследования больных с эпилепсией, которым были с лечебными целями вживлены внутримозговые электроды, подтвердили возникновение во время быстрого сна в некоторых отделах мозга биоэлектрической активности, сходной с гиппокампальным тета-ритмом лабораторных животных (Cantero et al., 2003).

и пр.), эти авторы пришли к выводу, что, несмотря на монотонный характер, периодам покоя этих животных в условиях температурного комфорта присущи некоторые черты, которые ранее считались характерными лишь для сна млекопитающих. К таковым относятся: 1) строгая периодичность; 2) способность отвечать «отдачей» на депривацию; 3) постепенное повышение порога поведенческой активации («пробуждения»); 4) принятие характерной позы; 5) адекватная реакция на введение фармпрепаратов (барбитураты, бензодиазепины, аденозин удлиняют и углубляют периоды покоя, а кофеин, фенамин, модафинил подавляют их). Отсюда следует, что к периодам активности-покоя в организме холоднокровных применима модель Борбели (см. выше). Такой подход привел многих авторов к необходимости рассматривать понятие сна в более широком аспекте, включая сюда и состояние поведенческого покоя. Несмотря на возникшую терминологическую путаницу, этот подход оказался на данном этапе развития сомнологии весьма эвристичным. Он позволил, используя в качестве моделей относительно простые организмы — рыбку-зебру *Danio reiro*, плодовую мушку *Drosophila melanogaster* и крошечную нематоду *Caenorhabditis elegans* (рис. 7.1), вскрыть ряд *молекулярно-генетических* механизмов у млекопитающих, лежащих в основе не только циркадианных периодов покоя (отдыха всего организма), но и находящихся «внутри» этих периодов эпизодов медленного сна («отдыха мозга»).

Как известно, все генетически наследуемые признаки делятся на простые и сложные. Простые признаки обусловлены экспрессией единичного гена, обладают высокой пенетрантностью[1], их экспрессивность не связана ни с другими генами, ни с внешними факторами, и их наследование подчиняется менделевским законам. Пример — группа крови. В отличие от простых признаков, сложные контролируются многими генами, обладают низкой пенетрантностью, и их наследование не подчиняется менделевским законам. Более того, гены, контролирующие какой-либо сложный признак, часто взаимодействуют между собой *эпистатическим*

---

[1] Понятия пенетрантности и экспрессивности гена были введены в науку Н. В. Тимофеевым-Ресовским в 1925 г. Пенетрантность — это доля тех особей, у которых обнаруживается проявление мутантного гена, от всех особей, унаследовавших этот ген. Экспрессивность — это степень выраженности проявлений данного гена.

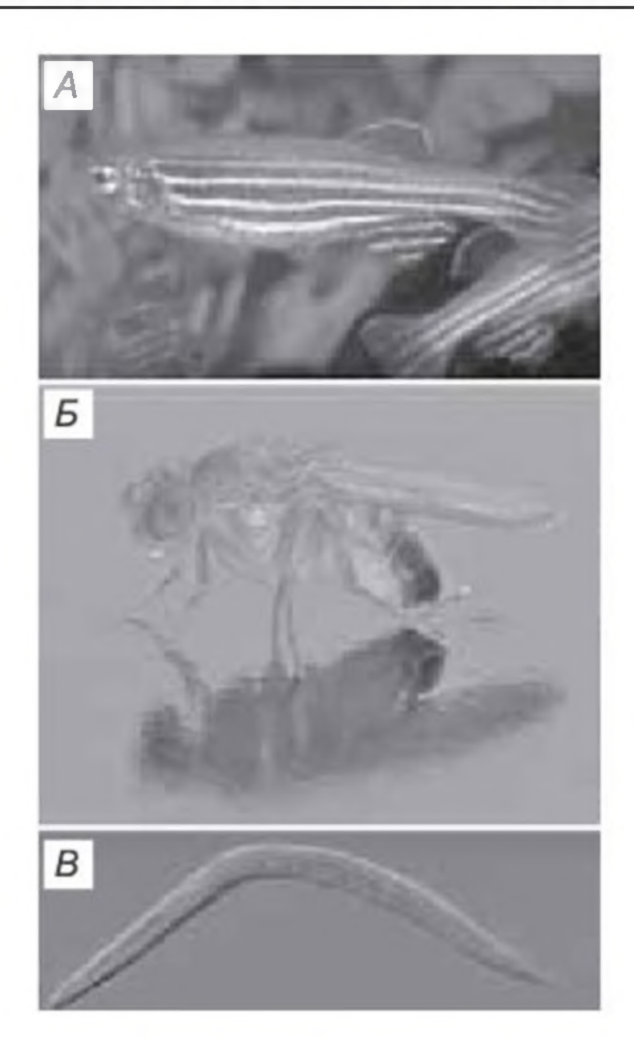


Рис. 7.1. Рыбка-зебра *Danio reiro* (*А*), плодовая мушка *Drosophila melanogaster* (*Б*) и нематода *Caenorhabditis elegans* (*В*)

путем (неаддитивно). Наконец, сложный признак почти всегда характеризуется сильным взаимодействием генетических и окружающих средовых факторов.

Как и организм в целом, такая составная его часть, как совокупность механизмов, управляющих циркадианными ритмами и циклом «бодрствование–сон», *в целом* наследуется, как сложный признак. Однако *отдельные характеристики* этих механизмов могут наследоваться, как простые признаки — «фенотипы сна». Фенотипы сна включают: 1) суточную представленность сна (вероятный индикатор потребности во сне); 2) «отдачу» сна, т.е. увеличение продолжительности и/или интенсивности сна после его депривации (гомеостатическое регулирование); 3) ЭЭГ корреляты сна; 4) циркадианную регуляцию сна (как возникновение эпизодов сна приурочено к определенному времени суток). Для изучения наследуемых признаков у людей применяют близнецовый метод. Так называемые аггрегационные исследования замеряют степень соответствия признаков между близнецами. Если данный признак имеет генетическую основу, то у монозиготных близнецов (MZ)

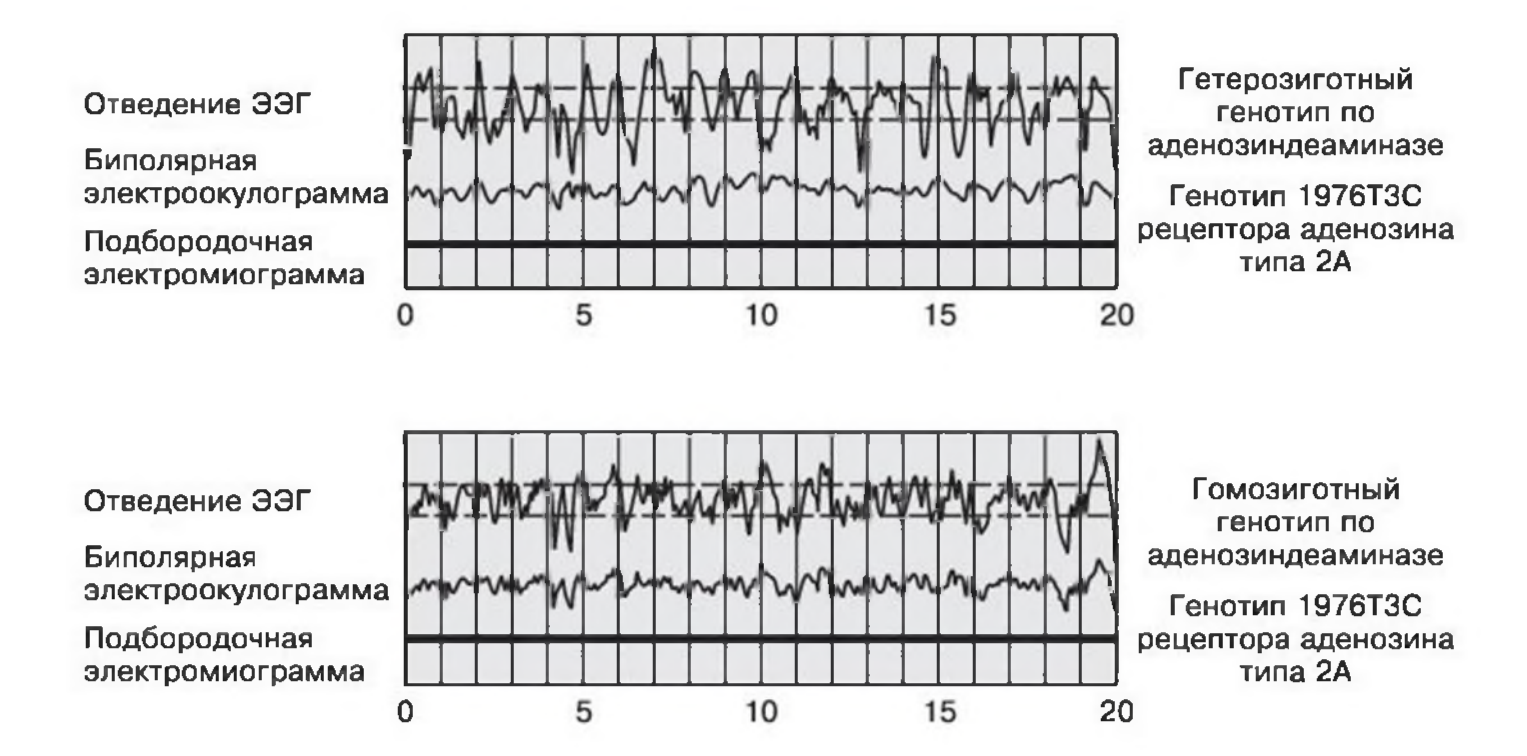


Рис. 7.2. Репрезентативные 20-секундные эпохи у двух испытуемых, одного — с генотипом G/A по аденозиндеаминазе, а другого — G/G, через час после выключения света во время первого ночного эпизода медленного сна (стадия 4). Заметна значительно большая амплитуда и выраженность дельта-волн у гетерозиготного субъекта по сравнению с гомозиготным. Пунктиром обозначен уровень амплитуды ЭЭГ, равный 75 мкВ.

Источник: Retey et al. 2005.

с идентичными генами соответствие будет выше, чем у дизиготных (DZ), у которых только половина всех генов одинакова. Изучения сна у близнецов начались еще в 30-е годы XX века. Вначале они опирались на субъективные данные опросников, а впоследствии — на объективные результаты полиграфического анализа, и обнаружили более высокое соответствие у MZ, чем у DZ близнецов, по нескольким параметрам, от степени насыщенности быстрых движений глаз до общей продолжительности сна или длительности стадий 2, 3 и 4. Дальнейшие исследования показали также, что ритмическая электрическая активность мозга, регистрируемая как ЭЭГ, является одной из наиболее наследуемых человеческих характеристик, причем не только во сне (рис. 7.2), но и в бодрствовании. Например, на ЭЭГ в бодрствовании спектр мощности в δ-, θ-, α- и β-частотных диапазонах демонстрирует наследственно обусловленное сходство на 70–90%. Аналогично отмечается сильная генетическая зависимость когерентности ЭЭГ (Linkowski, 1999).

Недавно проведенный генетический анализ позволил связать частоту тета-ритма гиппокампа во время быстрого сна у мышей с геном *acads*, вовлеченным в β-окисление жирных кислот (Tafti et al., 2003). А другое недавно проведенное исследование показало, что у мышей δ-индекс медленного сна частично контролируется генами, кодирующими β-рецептор ретиноидной кислоты (Maret et al., 2005).

Недавно показано (Retey et al., 2005), что единичный полиморфизм (гетерозиготные близнецы по сравнению с гомозиготными) гена, кодирующего аденозиндеаминазу, фермент, играющий важную роль в метаболизме аденозина (его расщеплении), влияет на длительность и интенсивность сна здоровых испытуемых. В частности, было показано, что гетерозиготные близнецы отчитывались о более редких ночных пробуждениях и демонстрировали почти вдвое бóльшую представленность стадии 4 и всего дельта-сна за 8-часовый период сна по сравнению с гомозиготными близнецами. Кроме этого, была обнаружена связь между одиночным нуклеотидным полиморфизмом во фланкирующей области[1] 3’ гена *Clock* и диурнальным предпочтением (утренний/ вечерний типы) у здоровых взрослых испытуемых («совы» и «жаворонки»). Изредка встречаются и *нарушения* сна, имеющие чисто генетическую основу. К таким нарушениям относится фатальная семейная инсомния (FFI) и циркадианные расстройства сна — FASPS и DSPS.

Фатальная семейная инсомния (FFI) — редкое аутосомное заболевание, впервые описанное итальянским неврологом и клиническим сомнологом Энио Лугарези (Lugaresi et al., 1986). Причиной FFI является точечная мутация в 178 кодоне прионового гена (замена последовательности GAC на AAC), вызывающая замену одного аминокислотного остатка в нормальном прионовом белке мозга человека (аспартат на аспарагин, см. рис. 7.3), что приводит к атрофии таламических нейронов и множественной симптоматике с преобладанием нарастающей фатальной инсомнии. Такая же мутация присутствует у пациентов с семейной формой болезни Крейтцфельда–Якоба (CJD), еще одного прионового заболевания с обширными кортикальными, а не таламическими повреждениями, и с деменцией, а не бессонницей, в качестве главного клини-

1 Фланкирующие области — нетранскрибируемые высококонсервативные нуклеотидные последовательности, необходимые для правильной работы гена.

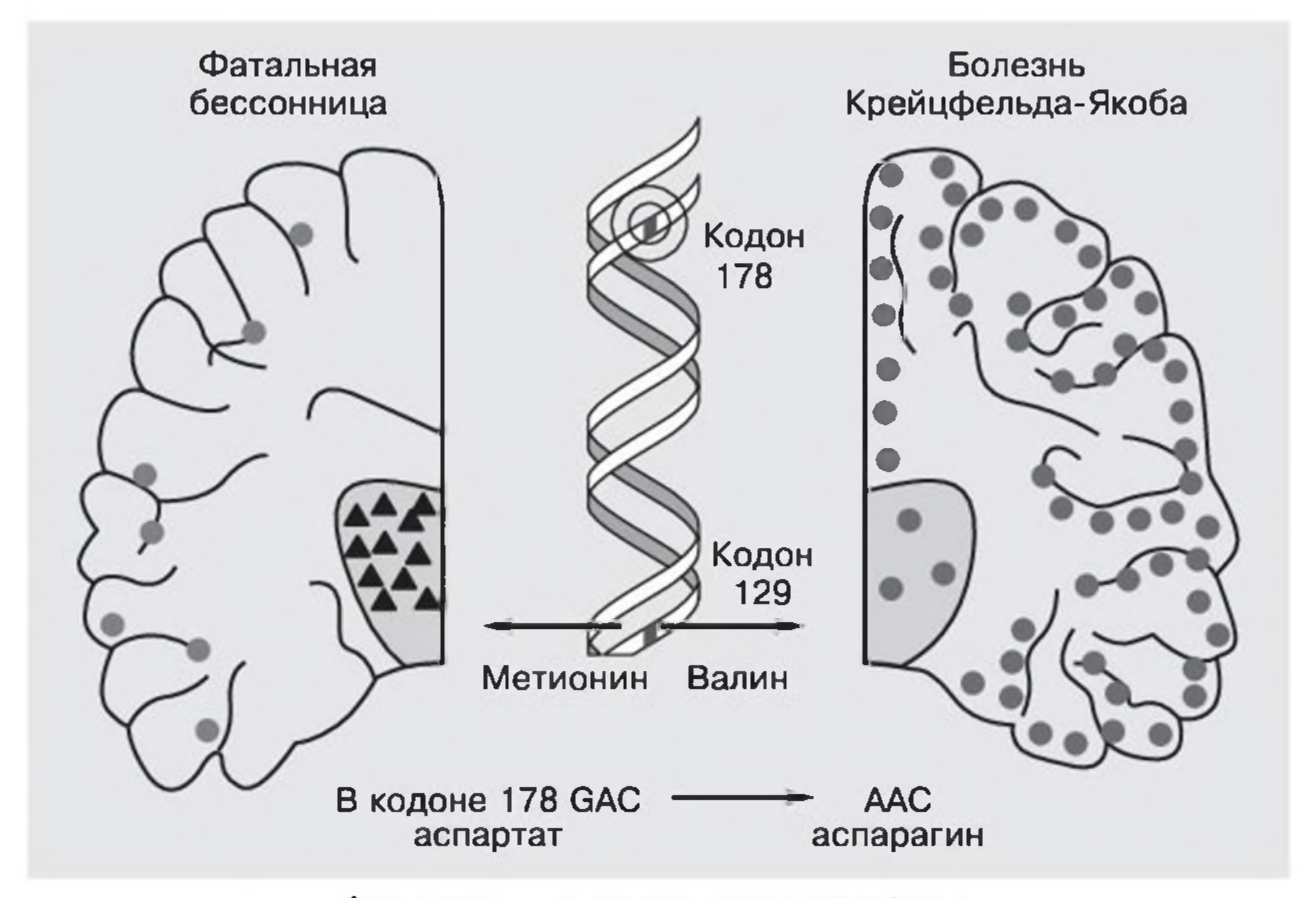


Рис. 7.3. Фатальная семейная инсомния — прионовая болезнь. Пояснения в тексте (см. цветную вклейку 2, рис. 31).

Источник: Parchi et al., Brain Pathol. 1998.

ческого проявления. У больных с FFI 129 кодон промутировавшего аллеля кодирует метионин, а у пациентов с CJD — валин. Таким образом, мутация в кодоне 178 определяет возникновение прионового заболевания (либо FFI, либо CJD), тогда как 129 кодон промутировавшего аллеля определяет фенотип заболевания (CJD или FFI). Кроме того, кодон 129 на немутировавшем аллеле определяет глубину и длительность FFI: если он кодирует метионин, то бессонница бывает очень тяжелой, и больной погибает менее, чем через год; если же присутствует валин, то FFI бессонница протекает легче, и больной погибает лишь через 2–3 года (Montagna et al., 2003; Parchi et al., 1998).

Людей, демонстрирующих синдром FASPS (Familiar Advanced Sleep Phase Syndrome, семейный синдром раннего начала сна), называют «очень ранними жаворонками» — продолжительность их сна нормальна, но ложатся они спать уже в полвосьмого вечера, а просыпаются — уже в полпятого утра! Синдром FASPS вызывается мутацией (заменой Ser на Gly) в области связывания белка

PER2 с ферментом казеинкиназой CSNK-Iε, что препятствует его фосфорилированию. Некоторые «совы» также являются мутантами: обнаружена связь между так называемым синдромом фазовой задержки сна, Delayed Sleep Phase Syndrome (DSPS), и определенными генами, в числе которых те, которые кодируют ферменты ариалкаламин-N-ацетилтрансферазу (AA-NAT) и CSNK-Iε, а также человеческий *Period 3* (*hPer3*).

Что касается лабораторных моделей, то, помимо демонстрации «нарколептического» фенотипа у «нокаутных» по гену орексина мышей, о чем говорилось выше (см. гл. 3), был получен «инсомнический» фенотип у рыбки-зебры с избыточной экспрессией того же гена. У дрозофилы был обнаружен «короткоспящий» мутант, у которого отсутствует ген так называемого шейкерного K^+-канала (см. рис. 7.4). Калий-шейкерный мутант имеет и продолжительность жизни на 30% меньше, чем у нормальной мухи. Этот ген присутствует и у мыши, и его блокировка, как оказалось, приводит к резкому сокращению представленности медленного сна за счет увеличения бодрствования без изменения быстрого сна.

В опытах на мышах были получены доказательства генетической зависимости «отдачи» сна, т.е. увеличения продолжительности и/или интенсивности сна после его депривации (гомеостатическое регулирование) — рис. 7.5.

Также на модели дрозофилы было показано, что, наряду с процессом S, в организме, оказывается, существует реципрокный ему процесс W (бодрствования), подчиняющийся тем же гомеостатическим закономерностям, в основе которого лежит внутриклеточный синтез фермента протеинкиназы А (PKA), фосфорилирующего белки, и АМФ-зависимого связующего белка (CREB). Этот синтез нарастает в периоды покоя и медленного сна и спадает во время активности и бодрствования. Сходные результаты были получены и на модели нематоды и подтверждены в опытах на млекопитающих (мышь).

В период активности и бодрствования усиливается экспрессия генов, кодирующих белки, связанные с реализацией синаптической пластичности. Особенно важным представляется экспрессия гена нейротрофического фактора мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF), участвующего в формировании длительной синаптической потенциации после повышения пластичности, и длительной депрессии — после ее снижения. Этот фактор облегчает

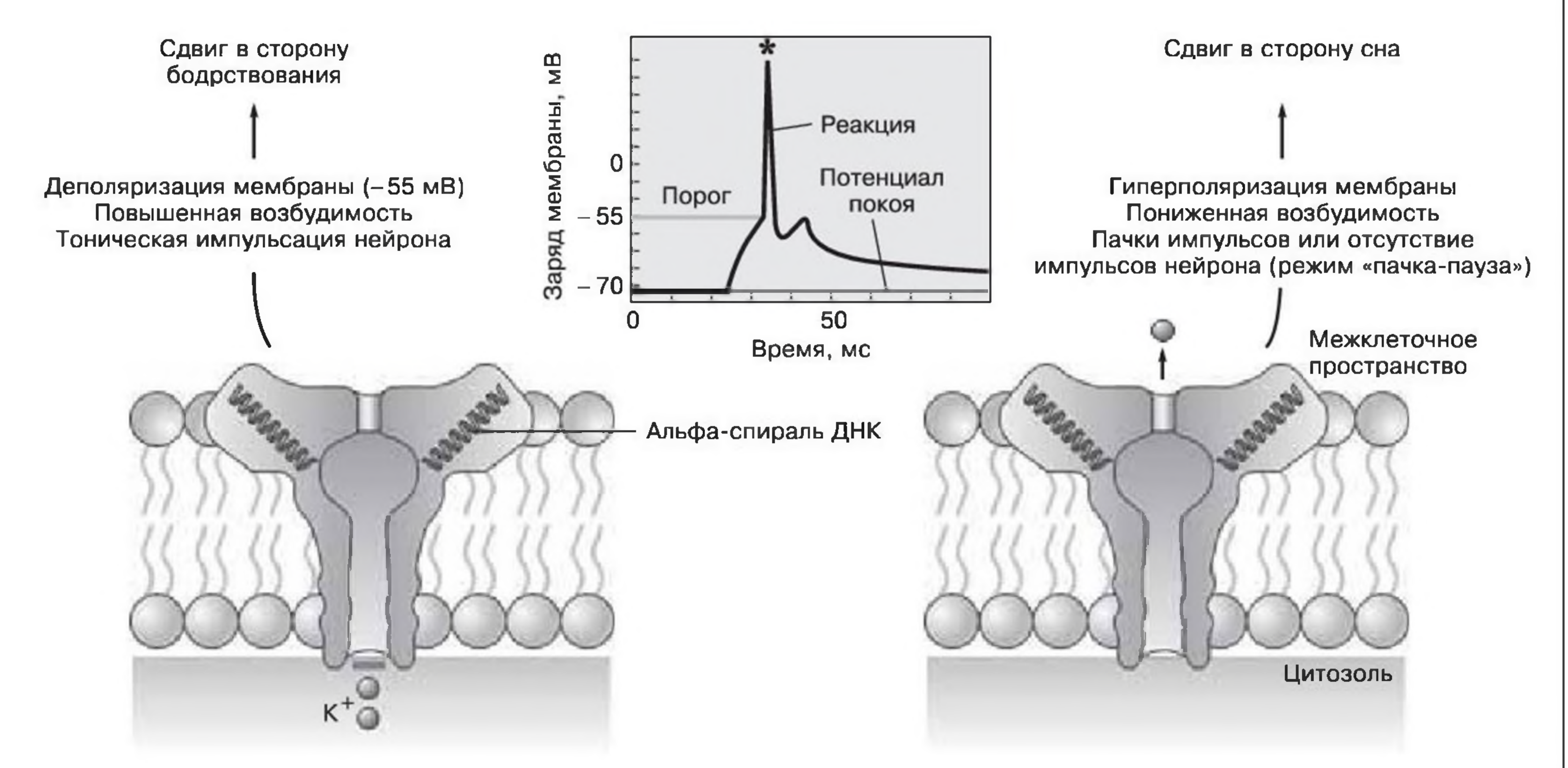

Сдвиг в сторону бодрствования
Деполяризация мембраны (–55 мВ)
Повышенная возбудимость
Тоническая импульсация нейрона
*
Реакция
0
Порог
Потенциал покоя
–55
–70
Заряд мембраны, мВ
0
50
Время, мс
Альфа-спираль ДНК
K^+
Сдвиг в сторону сна
Гиперполяризация мембраны
Пониженная возбудимость
Пачки импульсов или отсутствие импульсов нейрона (режим «пачка-пауза»)
Межклеточное пространство
Цитозоль

Рис. 7.4. Предполагаемый механизм «короткоспящего» фенотипа, вызванного критической мутацией шейкерного K^+-канала. В норме эти каналы позволяют ионам калия выходить из нейрона (правая часть). Это смещает мембрану в сторону большей гиперполяризации (в негативном направлении; на верхней средней части — вниз), ближе к потенциалу покоя (–70 mV; светлая горизонтальная прямая). Мутации, снижающие общее количество таких каналов и/или период их открытия (левая часть), приводят к тому, что мембранный потенциал сдвигается в сторону большей деполяризации (в позитивном направлении; на данном рисунке — вверх), ближе к порогу потенциала действия (–55 mV; темная горизонтальная прямая на графике).

Источник: Cirelli, 2009

проведение нервного импульса по используемым синапсам и формирование новых синапсов — процессы, возникающие вследствие интенсивной сенсорной стимуляции в бодрствовании. Изучение мышей-мутантов, лишенных гена BDNF, показало, что этот белок принимает участие также и в регуляции кратковременной потенциации, и в механизмах стойкой взаимосвязи между различными пулами везикул в аксонных терминалях. Существует корреляция между уровнем локомоторной активности в бодрствовании и экспрессией гена BDNF. В свою очередь, повышение уровня этого белка в бодрствовании коррелирует с увеличением дельта-индекса в последующем сне. Хотя причинно-следственные отношения здесь не ясны, эти эффекты представляют большой интерес и требуют дальнейшего изучения. Они были недавно обобщены в виде так называемой теории синаптического гомеостатического регулирования цикла «бодрствование–сон» (Tononi, Cirelli, 2003, 2005), согласно которой бодрствование сопровождается синаптической потенциацией и изменением пластичности, опосредуемыми активацией BDNF, в активно «работающих» таламо-кортикальных нейронных сетях. Синаптическая проводимость в таких сетях облегчается, формируются новые синапсы. Предполагается, что потенциация вызывает последующее усиление медленноволновой активности, а во время медленного сна происходит снижение синаптической проводимости. Происходит восстановление нейрональных функций и повышение отношения сигнала к шуму в синапсах, связанных со следами событий предшествующего бодрствования. Усиление в бодрствовании и ослабление

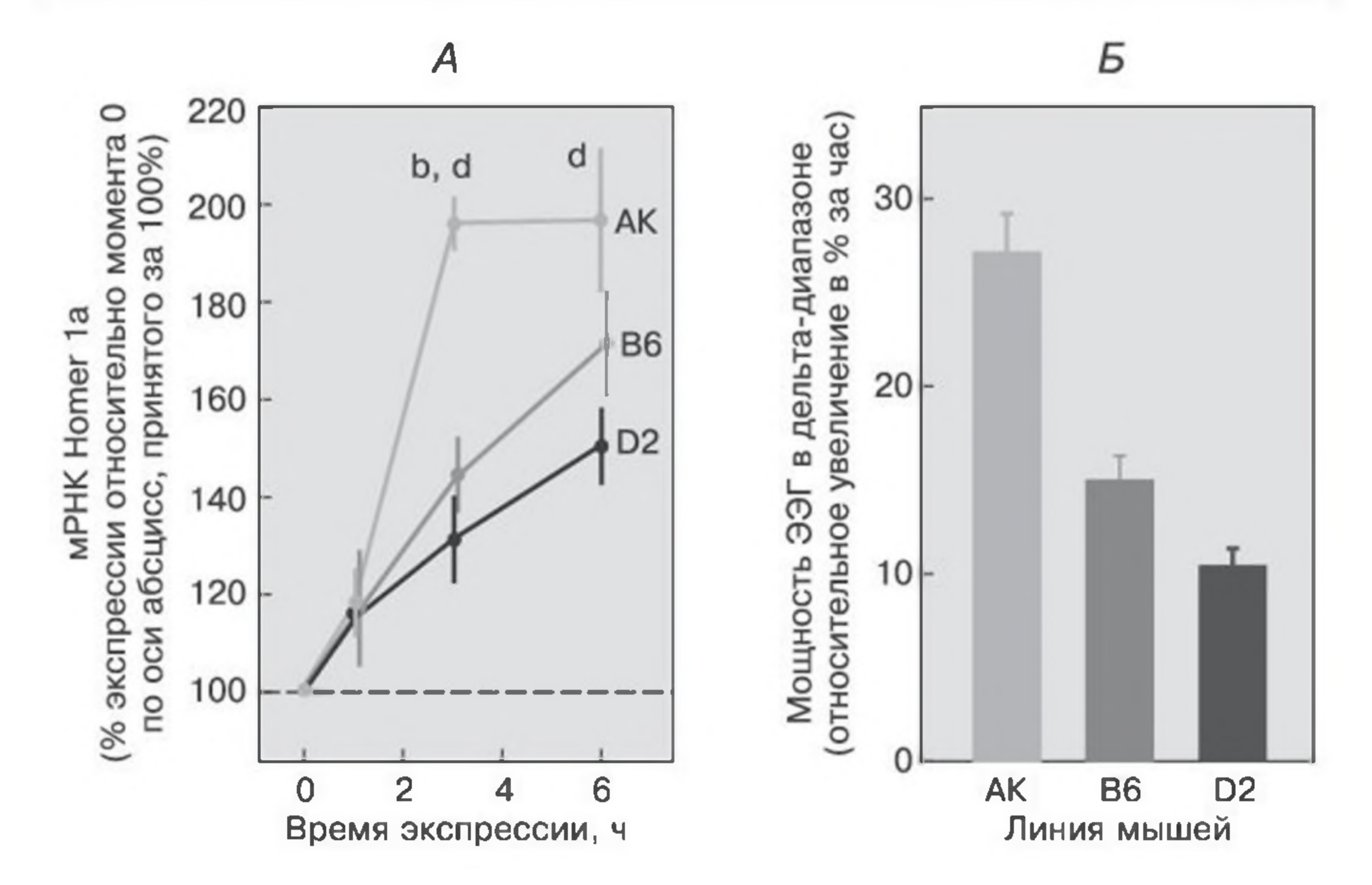


Рис. 7.5. Усиление экспрессии немедленного раннего гена *homer1a* в ходе депривации сна и повышение дельта-индекса при «отдаче» у трех разных линий мышей. (*А*) Экспрессия гена *homer1a* в мозге мышей линии AK в ходе депривации сна нарастает быстрее, чем у мышей B6 и D2. У первой линии максимальный уровень мРНК достигается уже через 3 ч депривации (начавшейся при включении света). У остальных линий нарастание более медленное, и за 6 ч депривации максимум все еще не достигнут. Такие же линейные различия наблюдаются и в величине дельта-индекса ЭЭГ в «отдаче» (*Б*) (см. цветную вклейку 2, рис. 32).

Источник: Andretic et al., 2008.

в медленном сне экспрессии генов, кодирующих белки, вовлеченные в длительную потенциацию, и усиление в медленном сне генов, кодирующих белки, вовлеченные в депотенциацию (например, кальцинурин) — все это рассматривается как свидетельства в пользу теории синаптического гомеостатического регулирования сна (рис. 7.6). С другой стороны, однако, усиление экспрессии BDNF в бодрствовании происходит и в тех отделах мозга, которые не имеют никакого отношение к регуляции «бодрствования–сна» и генерации дельта-волн, например, в мозжечке. Так что все это нуждается в дополнительном изучении.

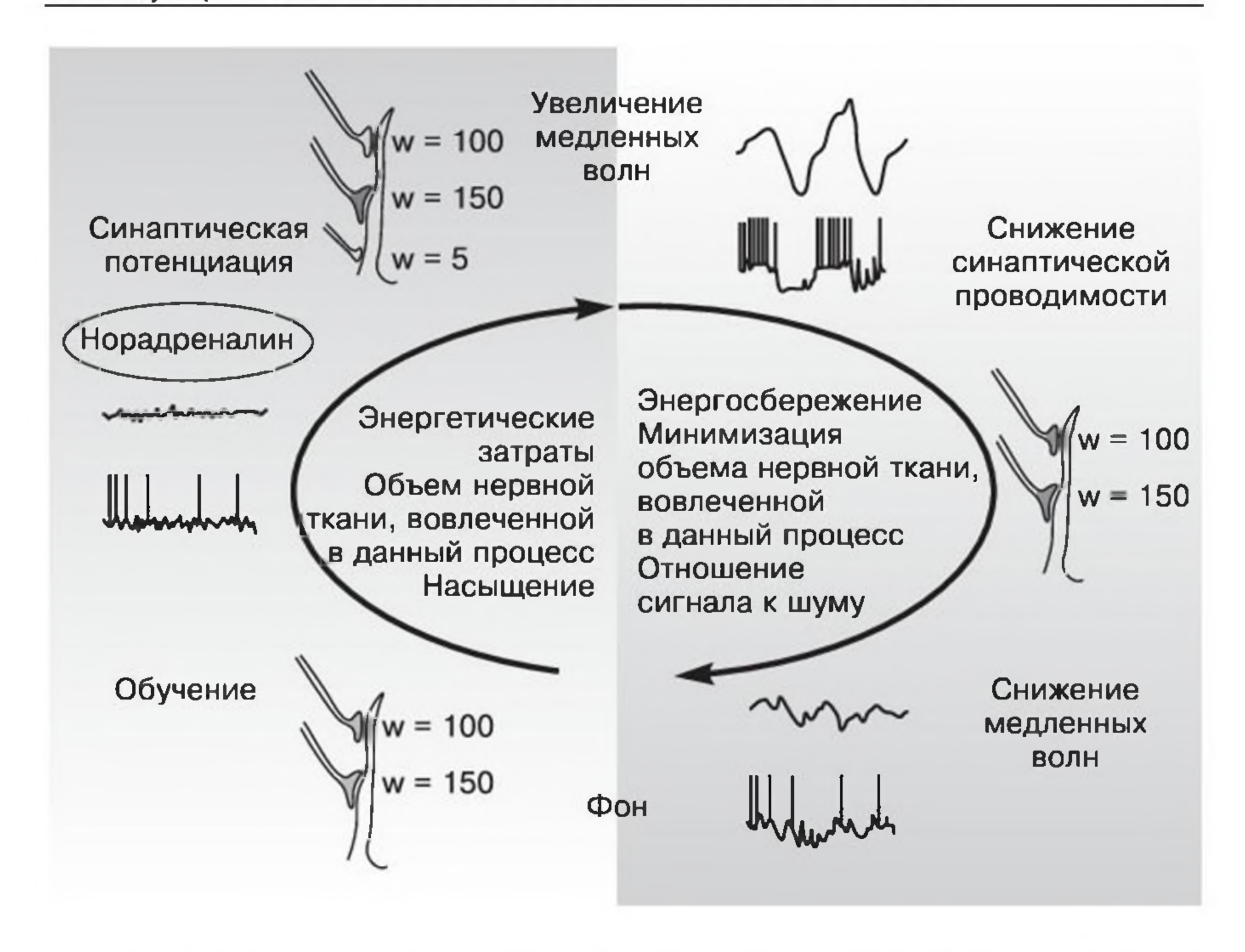


Рис. 7.6. Гипотеза синаптического гомеостаза, как функции «бодрствования–сна»

В ходе бодрствования (*желтый фон*, *снизу вверх*, см. цветную вклейку 2, рис. 33) человек или другое млекопитающее взаимодействует с внешней средой и получает информацию о ней. При этом ЭЭГ активирована, и концентрация нейромодуляторов во внутренней среде мозга (например, высокий уровень норадреналина) способствует сохранению получаемой информации. Это сохранение обеспечивается главным образом за счет длительной эффективной синаптической потенциации. Такая потенциация возникает, когда за импульсацией пресинаптического нейрона следует деполяризация или разряды постсинаптического нейрона, а высокий уровень нейромодуляторов внутренней среды мозга указывает на важные для организма события, происходящие в бодрствовании. Синапс с повышенным проведением обозначен красным (*вверху*), проводимость синапсов указана цифрами в относительных процентах (внизу фон = 100%). Как видно, проводимость одного из синапсов вырастает до 150, в то время как у другого не возрастает и остается на уровне 100. Показано также появление нового синапса с проводимостью 5. Из-за повышения сетевой синаптической проводимости нейронная пластичность в ходе бодрствования требует определенных энергетических

затрат и определенного объема вовлеченной в процесс нервной ткани, так что потенциальная способность к новому обучению постепенно исчерпывается (насыщается).

При переходе ко сну (*синий фон*, *сверху вниз*) человек или животное становятся фактически разобщенными с внешней средой. Изменения нейромодуляторов внутренней среды мозга запускают медленные осцилляции мембранного потенциала в виде чередующихся фаз де- и гиперполяризации, в которые вовлекается каждый корковый нейрон, что отражается в ЭЭГ в виде медленного сна. Изменения концентрации нейромодуляторов внутренней среды мозга (например, низкий уровень норадреналина) обеспечивает поддержание состояния медленного сна, во время которого синаптическая активность не вызывает синаптическую потенциацию. Таким образом поддерживается адаптивность в условиях сна, когда синаптическая активность уже не направлена на взаимодействие с окружающей средой. Так как усредненная синаптическая проводимость в конце периода бодрствования весьма высока, то нейроны, реализующие медленные осцилляции во время сна, высоко синхронизированы. В результате ЭЭГ в начальном периоде сна демонстрирует медленные волны высокой амплитуды. Теория постулирует, что во время сна происходит снижение синаптической проводимости (см. правую часть рисунка). Как показано на этом примере, общая синаптическая проводимость в конце периода сна снижается до того же уровня, который был *до* предшествующего периода бодрствования, но распределение активных синапсов стало уже иным, отражая то, что происходило *во время* этого периода.

Источник: Mackiewicz M. et al., 2008.

В опытах с депривацией сна было показано, что бóльшая часть генов в мозге дрозофилы, в коре мозга и гипоталамусе мыши постепенно снижает свою экспрессию в ходе продолжительного бодрствования. Эти гены вовлечены в синтез ферментов фундаментальных клеточных процессов, таких, как углеводный и энергетический обмен, цикл трикарбоновых кислот, липидные, альдегидные и аминные метаболические пути и т.д. Создается впечатление, что причиной наступления периодов покоя и медленного сна является не только и не столько накопление в клетках мозга и внеклеточной жидкости неких «гипнотоксинов», «факторов сна» (хотя некоторые кандидаты в такие вещества тоже имеются, см. выше), сколько, наоборот, постепенное истощение в ходе депривации гораздо более многочисленных «факторов бодрствования».

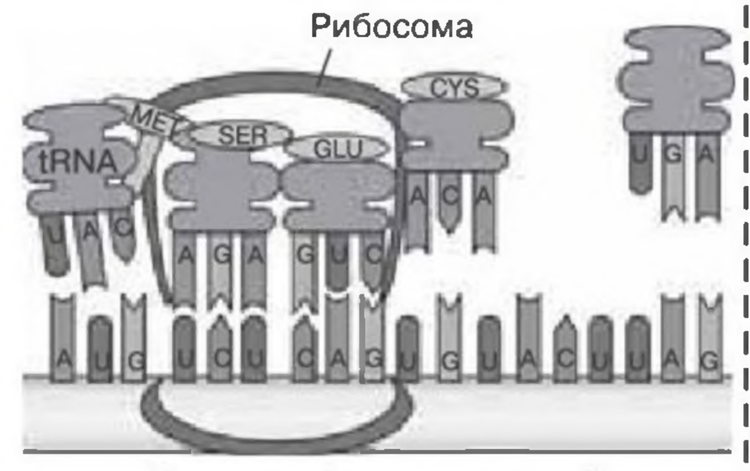
Получен также ответ на вопрос, какие гены активируются во время медленного сна у мышей в коре мозга и гипоталамусе. Оказалось, что это в основном гены, кодирующие белки, вовлеченные в синтез макромолекул (например, гема и множества гем-содержащих белков), липидный синтез и рибосомальную активность. Следовательно, ключевая функция медленного сна связана с синтезом белков и других макромолекул и осуществляется она на транскрипционном уровне. Липидный синтез, в частности, синтез холестерина, также усиливается в покое и медленном сне, поскольку усиливается экспрессия множества генов, кодирующих разнообразные ферменты, переносчики, шапероны и т.п. белки, участвующие в холестериновом трансляционном процессе. Холестерину принадлежит важная роль в мембранной стабильности; он является ключевым структурным компонентом мембранных микродоменов, называемых липидные рафты. Рафты способны объединять рецепторы классических нейропередатчиков с прочими сигнальными молекулами и, таким образом, влиять на передачу информации в клетке. Рафты содержат не только липиды, но и специфические так называемые рафт-ассоциированные белки, что было выявлено с помощью протеомного анализа. Такие белки, например, флотиллин, также демонстрируют специфическое повышение уровня транскрипции в покое. Похоже, что липидные рафты разбираются и заново собираются в покое и медленном сне, оказывая этим влияние на множество сигнальных передатчиков, включая глутамат. Таким образом, очевидно, что мозг во время сна подготавливается к работе в последующем бодрствовании, когда на него «обрушится» громадный поток сигнальных молекул, генерируемых внутри него самого. Новая сборка, «переборка» липидных рафтов в покое и медленном сне способствует максимальному облегчению передачи информации в последующем бодрствовании.

Кроме этого в период покоя и медленного сна происходит усиление экспрессии генов, кодирующих белки, вовлеченные в поддержание везикулярных пулов, а также антиоксидантные ферменты. Внутриклеточный транспорт также активизируется. Напрашивается вывод о том, что происходит множественная перестройка ключевых внутриклеточных механизмов для подготовки к последующему бодрствованию.

Другой процесс, регулируемый в цикле «активность–покой» и «бодрствование–сон», связан с мозговой энергетикой. Принято

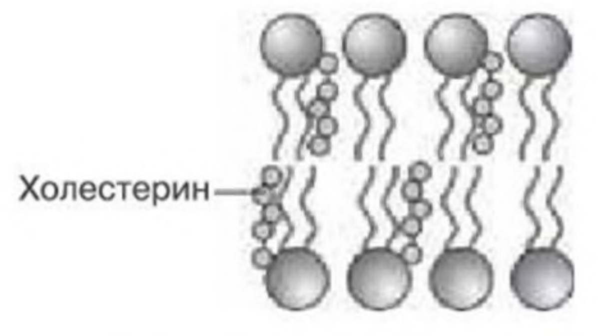
Сон

Синтез белк



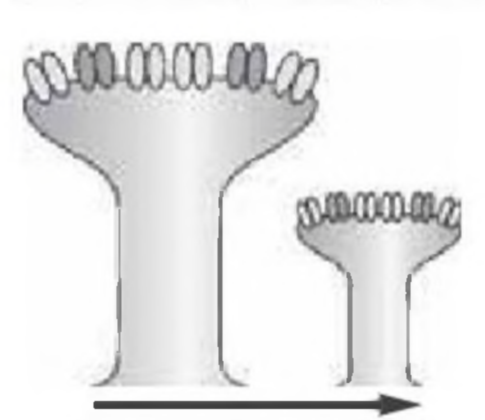
Например, фактор элонгации 2, фактор инициации 4AII (у плодовой мушки, мыши/крысы, хомячка и воробья)

Липидный обмен



Например, ферменты синтеза холестерина (у мушки, мыши/крысы и воробья)

Синаптическая депрессия



Например, кальмодулин-независимая протеинкиназа 4 и кальцинейрин (у мыши/крысы)

Бодрствование

Энергетический обмен



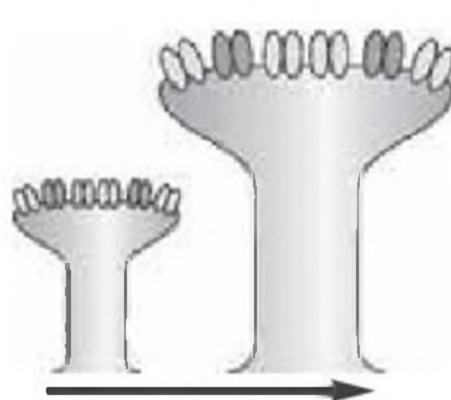
Например, митохондриальные гены и переносчики глюкозы (у плодовой мушки, мыши/крысы, хомячка и воробья)

Реакция на стресс



Например, белки теплового шока и белок, связывающий большую цепь молекулы иммуноглобулина (у плодовой мушки, мыши/крысы, хомячка и воробья)

Синаптическая потенциация



Например, рецепторы: нейротрофического фактора мозга (BDNF), фосфорилированного цАМФ-реактивного элементсвязующего белка (P-CREB), нейронального белка, регулирующего активность (NARP), альфа-амино-3-окси-5-метил-4--изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) (у плодовой мушки, мыши/крысы, хомячка и воробья)

tRNA – Транспортная РНК
MET – Метионин
SER – Серин
GLU – Глютамат
CYS – Цистеин
A – Аденин
C – Цитозин
G – Гуанин
U – Урацил
mRNA – мРНК

Рис. 7.7. Основные функциональные категории генов, экспрессия которых увеличивается в мозге крыс после нескольких часов бодрствования и после нескольких часов сна. Во время сна происходит увеличение экспрессии белков, вовлеченных в протеиновый синтез, синаптическую депрессию и липидный обмен, а во время бодрствования повышается экспрессия белков, участвующих в энергетическом обмене, синаптической потенциации и стресс-реакции. Подчеркнут консерватизм указанных изменений в ряду столь разных видов, как мушки (F), мыши или крысы (M), джунгарские хомячки (H) и воробьиные (S) (см. цветную вклейку 2, рис. 34).

считать, что энергетические затраты мозга выше в периоды активности и бодрствования, чем в покое и во сне. Неожиданным для многих исследователей оказался факт *повышения* экспрессии во время медленного сна генов, связанных с энергетическими биохимическими путями: углеводным обменом, окислительным фосфорилированием и т.п. Выдвинуто предположение о том, что те энергетические потребности ткани мозга, которые могут быть удовлетворены быстрыми биохимическими реакциями, происходят прямо в бодрствовании, а те, которые требуют больше времени для завершения, происходят в покое и медленном сне, обеспечивая готовность мозга к последующему бодрствованию.

Изучение генной экспрессии при депривации периодов покоя в мозге дрозофилы, при депривации сна в коре мозга мышей и крыс, в гипоталамусе мышей и в переднем мозге птицы (белоголовая воробьиная овсянка *Zonotrichia leucophrys*) показало значительное прогрессивное усиление экспрессии молекулярного шаперона[1], называемого BiP (binding protein, рис. 7.7). Прочие гены в коре мышей и крыс, кодирующие белки теплового шока и молекулярные шапероны, также увеличивают свою экспрессию. Это свидетельствует о нарастании так называемого «клеточного стресса» в эндоплазматическом ретикулуме при чрезмерно продолжительном бодрствовании. Повышенная экспрессия BiP является составной частью внутриклеточного сигнального пути, называемого «реакцией нарушения укладки белков» (Unfolded Protein Response, UPR). Это — адаптивный ответ, позволяющий клетке перенести

---

1 Шапероны — класс белков, главная функция которых состоит в восстановлении правильной третичной структуры поврежденных белков, а также в образовании и диссоциации белковых комплексов.

стресс эндоплазматического ретикулума, причиной которого могут быть такие явления, как нарушение гомеостаза кальция, накопление активных форм кислорода, повышение уровня синтеза секреторных белков, неправильная укладка белков, прекращение поступления глюкозы, нарушение гликозилирования белков. Такая реакция помогает восстановить нормальное функционирование эндоплазматического ретикулума, подавляя трансляцию белков и повышая экспрессию шаперонов, что либо повышает способность ретикулума к укладке белков, либо способствует ассоциированной с эндоплазматическим ретикулумом деградации несвернутых белков. В этих процессах BiP выступает в качестве главного регулятора, активируя другие белки, участвующие в UPR. Все эти процессы возникают в коре мозга мышей уже через 6 часов депривации сна. Если накопление шаперонов происходит в бодрствовании, то, как предполагается, процессы UPR связаны с периодами покоя и сна. Интересно, что опыты на дрозофилах показали количественные изменения «отдачи» покоя после его депривации при генетических манипуляциях с уровнем шаперона BiP, в то время как фоновые значения активности и покоя (без депривации) не менялись.

При всей очевидной важности этих многочисленных данных, полученных в последние годы, необходимо сказать, что причинно-следственные отношения в вышеизложенных процессах регуляции циркадианной ритмики, бодрствования и сна не ясны, а молекулярный механизм быстрого сна вообще остается в значительной степени «белым пятном». Согласно одной из гипотез, быстрый сон представляет собой как бы «археободрствование», результат эволюционной трансформации примитивного бодрствования холоднокровных (см. далее). Будущие эксперименты должны пролить на это свет.

Литература

Andretic R. et al. Genetics of sleep // Annu. Rev. Genet. 2008. V. 42. P. 361–388.

Cantero J. L. Sleep-dependent theta oscillations in the human hippocampus and neocortex // J. Neurosci. 2003. V. 23. P. 10897–10903.

Cirelli C. The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans // Nat. Rev. Neurosci. 2009. V. 10. No. 8. P. 549–560.

Cirelli C., Tononi G. The search for the molecular correlates of sleep and wakefulness // Sleep Medicine Reviews. 2001. V. 5. No. 5. P. 399–410.

Franken P., Tafti M. Genetics of sleep and sleep disorders // Frontiers in Bioscience. 2003. V. 8. P. 381–397.

Kimura M., Winkelmann J. Genetics of sleep and sleep disorders // Cell. Mol. Life Sci. 2007. V. 64. P. 1216–1226.

Koh K. et al. Identification of SLEEPLESS, a Sleep-Promoting Factor // Science. 2008. V.321. P. 372–376.

Linkowski P. EEG sleep patterns in twins // J. Sleep Res. 1999. Suppl 1. P. 11–13.

Lowrey P. L., Takahashi J. S. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2004. V. 5. V. 407–441.

Lugaresi E. et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei // N. Engl. J. Med. 1986. V. 315. P. 997–1003.

Mackiewicz M. et al. Macromolecule biosynthesis — a key function of sleep // Physiol. Genomics. 2007. V. 31. No. 8. P. 441–457.

Mackiewicz M. et al. Molecular mechanisms of sleep and wakefulness // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. V. 1129. P. 335–349.

Maret S. et al. Homer1a is a core brain molecular correlate of sleep loss // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. V. 104. No. 50. P. 20090–20095.

Maret S. et al. Retinoic acid signaling affects cortical synchrony during sleep // Science 2005. V. 310. P. 111–113.

Montagna P. et al. Familial and sporadic fatal insomnia // Lancet Neurol. 2003. V. 2. P. 167–176.

Parchi P. et al. Molecular pathology of fatal familial insomnia // Brain Pathology. 1998. V. 8. P. 539–548.

Porkka-Heiskanen T. Gene expression during sleep, wakefulness and sleep deprivation // Frontiers in Bioscience. 2003. V. 8. P. 421–437.

Retey J. V. et al. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. V. 102. P. 15676–15681.

Tafti M. et al. Deficiency in short-chain fatty acid beta-oxidation affects theta oscillations during sleep // Nat. Genet. 2003. V. 34. P. 320–5.

Wisor J. P., Kilduff T. S. Molecular genetic advances in sleep research and their relevance to sleep medicine // Sleep. 2005. V. 28. No. 3. P. 357–367.

Wulff K., Porcheret K., Cussans E., Foster R. G. Sleep and circadian rhythm disturbances: multiple genes and multiple phenotypes // Current Opinion in Genetics & Development. 2009. V. 19. P. 1–10.

Глава 8
Эволюция сна

Основные признаки медленного и быстрого сна, описанные у человека, отмечаются у всех теплокровных животных — млекопитающих и птиц. При этом характерно, что, несмотря на некоторые весьма интересные отличия, связанные, главным образом, с особенностями экологии данного вида (Мухаметов, 1986; Rial et al., 1993, 1997; Frank, 1999; Siegel, 1999), в целом никакого существенного усложнения количественных и качественных проявлений медленного и особенно быстрого сна в ходе прогрессивной энцефализации и кортикализации в ряду млекопитающих не обнаруживается.

Так, примитивное сумчатое млекопитающее — американский опоссум, чей мозг по ряду анатомических признаков сохраняет «рептильи» черты, имеет ту же электрофизиологическую феноменологию обеих фаз сна, что и высокоорганизованные млекопитающие с развитой корой, например, хищные, и мало отличается от приматов и человека. Представленность быстрого сна у опоссума очень высока — до одной трети всего сна, больше, чем у человека (20–25%). Однако еще более высок этот показатель у высокоразвитого млекопитающего с весьма сложным поведением — у хорька (до 40%) (Zepelin, 2000).

До недавнего времени считалось, что имеются лишь два исключения из общего правила: древнейшее яйцекладущее млекопитающее — австралийская ехидна и высокоорганизованные млекопитающие, живущие в воде, но дышащие воздухом — дельфины; эти животные не имеют парадоксального сна. Однако в последние годы были получены довольно убедительные доказательства наличия быстрого сна у другого яйцекладущего млекопитающего — утконоса, причем он занимает у этого животного рекордно высокий процент — около половины всего сна (Siegel et al., 1999).

Появились также два независимых сообщения об обнаружении признаков быстрого сна и у ехидны, однако эти данные вызывают серьезные сомнения и нуждаются в подтверждении (Siegel et al.,

1996, 1998; Siegel, 1997; Nicol et al., 2000). Однако в эволюции однопроходных появление утконоса произошло значительно раньше, чем ехидны (Penny, Hasegawa, 1997). Мозг ехидны гораздо крупнее и сложнее организован, кора больших полушарий имеет борозды и извилины. Можно предположить, что редукция быстрого сна у ехидны имеет вторичный характер и возникла в ходе адаптивной радиации этого вида.

Что же касается дельфинов, то в последние годы О. И. Ляминым, Л. М. Мухаметовым, Д. Зигелем и их сотрудниками были предприняты значительные усилия по выявлению каких-либо, хотя бы фрагментарных, периодов быстрого сна у этих животных, поскольку некоторые поведенческие наблюдения, казалось, указывают на их существование. Эти усилия включали длительные поведенческие наблюдения, сопровождаемые видеозаписями, в сочетании с бескабельной полиграфической регистрацией на нескольких видах китообразных. Регистрация проводилась с помощью миниатюрных автономных рекордеров, закрепленных на теле животных, в условиях свободного плавания в экспериментальном бассейне. Однако до настоящего времени не удалось с достоверностью выявить ни одного такого периода (Олексенко и др., 1996; Мухаметов, Лямин, 1997; Lyamin et al., 2001, 2002).

Напротив, сон пойкилотермных (холоднокровных) позвоночных носит монотонный характер (Ковальзон, 1976; Lyamin et al., 2002). Поскольку электрическая активность мозга у них даже при пребывании в условиях повышенной окружающей температуры резко отличается от ЭЭГ млекопитающих, то говорить о наличии у них тех или иных аналогов медленного и быстрого сна в настоящий момент затруднительно. Особенно загадочно выглядит в этой связи возникновение и эволюция парадоксального (быстрого) сна: ведь это состояние по совокупности морфологических и функциональных показателей явно архаично. Достаточно напомнить, что быстрый сон запускается из наиболее древних, каудально расположенных структур — ромбовидного и продолговатого мозга; специальные опыты показали, что для периодического возникновения основных признаков этого состояния сохранности более высоко лежащих отделов мозга не требуется. Быстрый сон, как указывалось выше, доминирует в раннем онтогенезе. У взрослых животных в этом состоянии исчезает терморегуляция, организм на время становится пойкилотермным и т.д. Чрезвычайно высока

представленность быстрого сна у самых древних из ныне живущих млекопитающих — яйцекладущего утконоса и сумчатого опоссума. Казалось бы, быстрый сон должен быть главным или даже единственным видом сна у холоднокровных позвоночных — пресмыкающихся, земноводных и рыб. Однако, хотя эта проблема исследована явно недостаточно, никаких убедительных доказательств этому пока не получено (Rial et al., 1993, 1997; Siegel, 1997, 1998, 1999; Frank, 1999; Eiland et al., 2001; Lyamin et al., 2002).

С другой стороны, если бы состояние быстрого сна появилось в эволюции раньше, чем медленноволнового, то какова могла быть его функция? Ведь быстрый сон, как ясно из всего вышеизложенного — отнюдь не покой, это тоже активность мозга, своеобразное «бодрствование, направленное внутрь». Зачем мозгу холоднокровного два вида бодрствования? И когда он «отдыхает»?

Для решения этого противоречия мы предлагаем гипотезу, согласно которой в поведении пойкилотермов имеются два состояния — активности и покоя. В состоянии активности мозг холоднокровных реализует главным образом генетически закрепленные программы поведения. Возможности обучения, приобретения нового опыта у этих животных крайне ограничены. В состоянии покоя организм этих животных остывает, а мозг «выключается» (Eiland et al., 2001).

При появлении в эволюции гомойотермии мозг получает способность работать и в состоянии покоя, так что состояние с неактивным, «выключенным» мозгом исчезает. Появляются два эволюционно новых состояния — бодрствование и медленный сон теплокровных, связанные с тонической де- и гиперполяризацией коры мозга, соответственно. Хорошо известно, что бодрствование млекопитающих и птиц в несравненно большей степени гибко, адаптивно и восприимчиво к изменению внешних условий. У высокоорганизованных млекопитающих с крупным и хорошо развитым мозгом индивидуальный опыт, «память индивида» играет не меньшую роль, чем наследственность, «память вида». Что же касается «примитивного» бодрствования холоднокровных, то его механизмы не исчезают, но теряют способность анализировать экстероцептивные сигналы и непосредственно управлять поведением. Это состояние перемещается из суточной фазы активности в фазу покоя и превращается в быстрый сон — архаическое

бодрствование, функцией которого является своего рода программирование мозга в соответствии с планами врожденного поведения, адаптация этих программ в соответствии с приобретаемыми навыками в ходе индивидуального развития (Jouvet, 2000).

Таким образом, в соответствии с этой гипотезой, состояния бодрствования («неободрствование») и медленного сна появляются в эволюции одновременно с возникновением гомойотермии, а быстрый сон представляет собой как бы «археободрствование», результат эволюционной трансформации примитивного бодрствования холоднокровных. К сходным выводам пришли недавно и другие авторы (Rial et al., 2010). Предлагаемая гипотеза дает ключ к разрешению важнейшего «парадокса парадоксального сна»: почему это эволюционно древнее состояние не удается обнаружить у эволюционно древних видов животных?

Эволюция и экология «бодрствования–сна» млекопитающих — одна из наиболее бурно обсуждаемых проблем сомнологии XXI века. Это и понятно — ведь в биологии нет и не может быть иной логики, кроме логики эволюции. Если мы хотим понять, для чего нужен сон, мы должны попытаться выяснить, когда он появился и как со временем трансформировался. Палеонтология тут, к сожалению, не может нам помочь. Единственный путь — проанализировать характеристики цикла «бодрствование–сон» максимально возможного разнообразия ныне живущих видов животных и, применив силу абстракции, попытаться на основе сравнительно-физиологических исследований воссоздать филогенез сна. За последние годы был опубликован целый ряд обзоров о этому вопросу (Allada, Siegel, 2008; Capellini et al., 2008; Cirelli, Tononi, 2008; Kavanau, 2005; Lesku et al., 2006, 2008, 2009; Lyamin et al., 2008; Rattenborg, 2006, 2009; Rial et al., 2007, 2010; Siegel, 2005, 2008, 2009; Tobler, 2005; Zepelin et al., 2005; Zimmerman et al., 2008). В этих теоретических работах высказываются самые разнообразные гипотезы, порой самые экстравагантные. Однако эволюция сна, особенно быстрой его фазы — остается загадочной.

Литература

Ковальзон В. М. Эволюционные и экологические аспекты сна // Успехи современной биологии. 1976. Т. 81. № 3. С. 381–398.

Ковальзон В. М. Необычайные приключения в мире сна и сновидений // Природа. 2000. № 1. С. 12–20.

Латаш Л. П., Ковальзон В. М. Сравнительно-физиологический подход к изучению функций сна // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. 1975. Т. 11. № 1. С. 11–19.

Мухаметов Л. М. Сравнительная физиология сна млекопитающих // Физиология человека и животных. Т. 31. Механизмы сна (Итоги науки и техники, ВИНИТИ). М., 1986. С. 111–177.

Мухаметов Л. М., Лямин О. И. Состояния активности и покоя у черноморской афалины // Черноморская афалина. М.: Наука, 1997. С. 650–668.

Олексенко А. И., Четырбок И. С., Полякова И. Г., Мухаметов Л. М. Состояния активности и покоя у амазонского дельфина // Амазонский дельфин. М.: Наука, 1996. С. 257–266.

Пастухов Ю. Ф. Сон и обездвиженность // Физиология человека и животных. Т. 31. Механизмы сна (Итоги науки и техники, ВИНИТИ). М., 1986. С. 59–110.

Allada R., Siegel J. M. Unearthing the phylogenetic roots of sleep // Current Biology. 2008. V. 18. P. R670–R679.

Brown E. R. et al. Brain and behavioural evidence for rest-activity cycles in Octopus vulgaris // Behavioural Brain Research. 2006. V. 172. P. 355–359.

Capellini I. et al. Phylogenetic analysis of the ecology and evolution of mammalian sleep // Evolution. 2008. V. 62. No. 7. P. 1764–1776.

Cirelli C., Bushey D. Sleep and wakefulness in drosophila melanogaster // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. V. 1129. P. 323–329.

Cirelli C., Tononi G. Is sleep essential? // PLoS Biol. 2008. V. 6. No. 8. P. 1605–1611.

Eiland M. M., Lyamin O. I., Siegel J. M. State-related discharge of neurons in the brainstem of freely moving box turtles, Terrapene Carolina Major // Archive Ital. Biol. 2001. V. 139. P. 23–36.

Frank M. G. Phylogeny and evolution of Rapid Eye Movement (REM) sleep // Rapid Eye Movement Sleep / B. N. Mallick, S. Inoue (Eds.). New Delhi: Narosa, 1999. P. 17–38.

Jouvet M. REM sleep as a genetic programming system for physiological individualization // The Regulation of Sleep / A. A. Borbely et al. (Eds.). Strasbourg: HFSP, 2000. P. 171–178.

Kavanau J. L. Origin and evolution of sleep: roles of vision and endothermy // Brain Research Bulletin. 1997. V. 42. No. 4. P. 245–264.

Kavanau J. L. REM and NREM sleep as natural accompaniments of the evolution of warm-bloodedness // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2002. V. 26. P. 889–906.

Kavanau J. L. Evolutionary approaches to understanding sleep // Sleep Medicine Reviews. 2005. V. 9. P. 141–152.

Kilduff T. S. What rest in flies can tell us about sleep in mammals // Neuron. 2000. V. 26. P. 295–298.

Lesku J. A. et al. A phylogenetic analysis of sleep architecture in mammals: the integration of anatomy, physiology, and ecology // The American Naturalist. 2006. V. 168. No. 4. P. 441–453.

Lesku J. A. et al. Phylogenetics and the correlates of mammalian sleep: A reappraisal // Sleep Medicine Reviews. 2008. V. 12. P. 229–244.

Lesku J. A. et al. History and future of comparative analyses in sleep research // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2009. V. 33. P. 1024–1036.

Lyamin O. I. et al. Cetacean sleep: An unusual form of mammalian sleep // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2008. V. 32. P. 1451–1484.

Lyamin O. I., Eiland M. M., Siegel J. M. Polygraphic and neuronal correlates of sleep in freely moving turtles // Sleep. 2002. V. 25. Abstract Suppl. P. A159.

Nicol S. C., Andersen N. A., Phillips N. H., Berger R. J. The echidna manifests typical characteristics of rapid eye movement sleep // Neurosci. Lett. 2000. V. 283. P. 49–52.

Nicolau M. C. et al. Why we sleep: the evolutionary pathway to the mammalian sleep // Progress in Neurobiology. 2000. V. 62. P. 379–406.

Nitz D. A. et al. Electrophysiological correlates of rest and activity in drosophila melanogaster // Current Biology. 2002. V. 12. P. 1934–1940.

Penny G., Hasegawa M. The platypus put in its place // Nature. 1997. V. 387. P. 549–550.

Rattenborg N. C. Evolution of slow-wave sleep and palliopallial connectivity in mammals and birds: A hypothesis // Brain Research Bulletin. 2006. V. 69. No 1. P. 20–29.

Rattenborg N. C. Avian sleep homeostasis: Convergent evolution of complex brains, cognition and sleep functions in mammals and birds // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2009. V. 33. P. 253–270.

Rial P. V., Nicolau M. C., Gamundi A. et al. The evolution of waking state // Sleep and Sleep Disorders: from Molecule to Behavior / O. Hayaishi, S. Inoue (Eds.). Tokyo: Academic Press. 1997. P. 99–112.

Rial P. V., Nicolau M. C., Gamundi A. et al. The trivial function of sleep // Sleep Medicine Reviews. 2007. V. 11. P. 311–325.

Rial R., Nicolau M. C., Lopez-Garcia J. A., Almirall H. On the evolution of waking and sleeping // Comp. Biochem. Physiol. A. 1993. V. 104. № 2. P. 189–193.

Rial R. V. et al. Evolution of wakefulness, sleep and hibernation: From reptiles to mammals // Neurosci. Biobehav. Rev. 2010. V. 34. No 8. P. 1144–1160.

Siegel J. M. Clues to the functions of mammalian sleep // Nature. 2005. V. 437. P. 1264–1271.

Siegel J. M. Do all animals sleep? // Trends in Neurosciences. 2008. V. 31. No. 4. P. 208–213.

Siegel J. M. Sleep in monotremes: implication for the evolution of REM sleep // Sleep and Sleep Disorders: from Molecule to Behavior / O. Hayaishi, S. Inoue (Eds.). Tokyo: Acadamic Press, 1997. P. 113–128.

Siegel J. M. Sleep Phylogeny: Clues to the Evolution and Function of Sleep // Sleep: Circuits and Functions. 2005. CRC Press, Boca Raton, Fl. P. 163–176.

Siegel J. M. The evolution of REM sleep // Handbook of Behavioral State Control / R. Lydic, H. Bagdoyan (Eds.). Boca Raton: CRC Press, 1999. P. 87–100.

Siegel J. M., Manger P. P., Nienhuis R. et al. Monotremes and the evolution of REM sleep // Phil. Trans. Roy. Soc. 1998. V. 353. P. 1147–1157.

Siegel J. M., Manger P. P., Nienhuis R. et al. REM sleep in the platypus // Neuroscience. 1999. V. 91. P. 391–400.

Siegel J. M., Manger P. P., Nienhuis R. et al. The echidna Tachiglossus aculeatus combines REM and non-REM aspects in a single sleep state: implication for the evolution of sleep // J. Neurosci. 1996. V. 16. № 10. P. 3500–3506.

Siegel J. M. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity // Nature Reviews Neuroscience. 2009. V. 10. P. 747–753.

Tobler I. Phylogeny of sleep regulation // Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. / Kryger M. H., Roth T., Dement W. C., eds. Elsevier: Amsterdam, 2005. P. 77–90.

van Swinderen B., Andretic R. Arousal in Drosophila // Behavioural Processes. 2003. V. 64. P. 133–144.

Vertes R. P. Brainstem control of the events of REM sleep // Progr. Neurobiol. 1984. V. 22. P. 241–288.

Zepelin H., Siegel J. M., Tobler I. Mammalian sleep // Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. / Kryger M. H., Roth T., Dement W. C., eds. Elsevier: Amsterdam, 2005. P. 91–100.

Zimmerman J. E. et al. Conservation of sleep: insights from non-mammalian model systems // Trends in Neurosciences. 2008. V. 31. No. 7. P. 371–376.

Глава 9
Депривация сна

Функциональное назначение каждой фазы сна можно определить, лишив испытуемого или подопытное животное сна в течение некоторого времени, после чего оценить, какие сдвиги происходят при этом в поведении и в организме. Первые опыты такого рода были проведены на щенках русской ученой М. М. Манасеиной (см. далее) в конце прошлого века. В нашем столетии, начиная с А. Пьерона (Лежандр, Пьерон, 1928), неоднократно предпринимались попытки выяснить, к каким изменениям в организме приводит лишение сна. Проведенные в 60–70-е годы XX века исследования на людях дали до некоторой степени парадоксальные результаты: при лишении сна в течение одних-двух суток никаких серьезных нарушений и организме и психике человека не отмечалось. Наблюдалась лишь повышенная сонливость, утомляемость, раздражительность, рассеянность, нарастающая потребность во сне (Horne, 1978; Naitoh, 1976).

В последующие годы были выполнены более тонкие и тщательные исследования последствий различных видов депривации сна человека (полной и частичной, острой и хронической) с использованием методов нейросканирования, продиктованные как фундаментальным интересом, так и потребностями практики. Эти работы показали, что последствия депривации могут быть трех типов: психологические, нейроэндокринные и когнитивные.

Когнитивные последствия депривации. Например, после 35-часовой депривации у испытуемого происходит замедление решения арифметической задачи, *снижение* (по данным фМРТ) активации соответствующих отделов коры (билатеральные внутренние теменные доли, билатеральная дорзолатеральная префронтальная кора и передняя поясная извилина — области, которые обычно вовлекаются в решение арифметических задач) из-за нарушения доставки в эти области глюкозы и O_2 (Drummond et al., 1999, 2005). После депривации лишь левая внутренняя теменная кора демонстрирует заметную активацию при выполнении когнитивного теста (рис. 9.1).

Испытуемый выспался



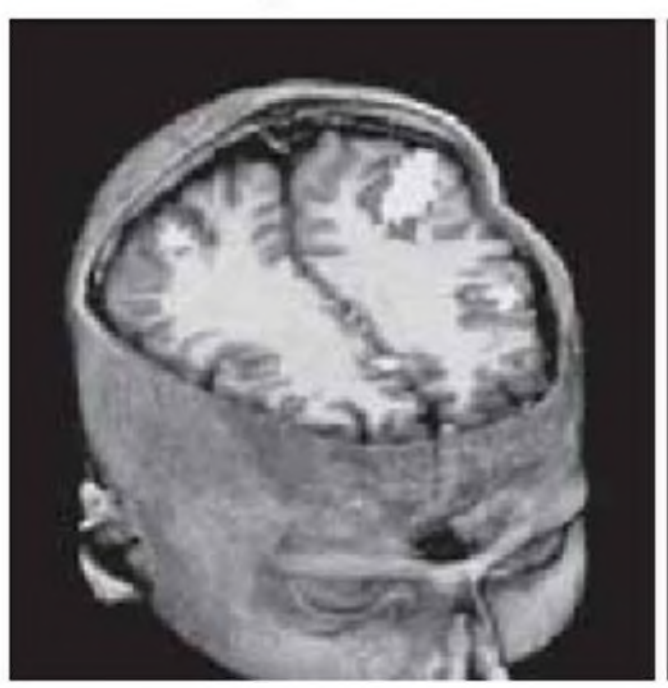




Рис. 9.1. Депривация и когнитивные функции — *снижение* активации коры мозга. Испытуемый во время решения арифметической задачи (фМРТ). Пояснения в тексте (см. цветную вклейку 2, рис. 35).
Источник: Drummond et al., 1999.

В другом исследовании после депривации мозгу испытуемых, наоборот, требовалась некоторая *дополнительная активация* для вербального запоминания (по данным фМРТ, усредненным по группе в целом, рис. 9.2). Активация заметна и по интенсивности окраски, и по размеру пятен. Чем выше была активация после депривации, тем лучше происходило запоминание (Drummond, Brown, 2001; Drummond et al., 2000).

Детальные исследования показали, что депривация сна нарушает в первую очередь функции, опосредуемые медиальной префронтальной корой (рис. 9.3), в особенности такие, как внимание и рабочая память, от которых зависит бóльшая часть когнитивной активности. А решения более сложных задач, требующие привлечения высших когнитивных функций, устойчивы к депривации. В числе последних — конвергентная, основанная на правилах, дедукция и критическое мышление (т.е. решение логических задач), хотя и при их решении отмечается некоторое когнитивное замедление после депривации. Если давать испытуемому дивергентные задачи, такие как одновременное выполнение двух различных тестов или тесты на гибкость мышления, то депривация сна нарушает их выполнение. В число дивергентных навыков, вовлеченных в процесс принятия решений, которые нарушаются из-за

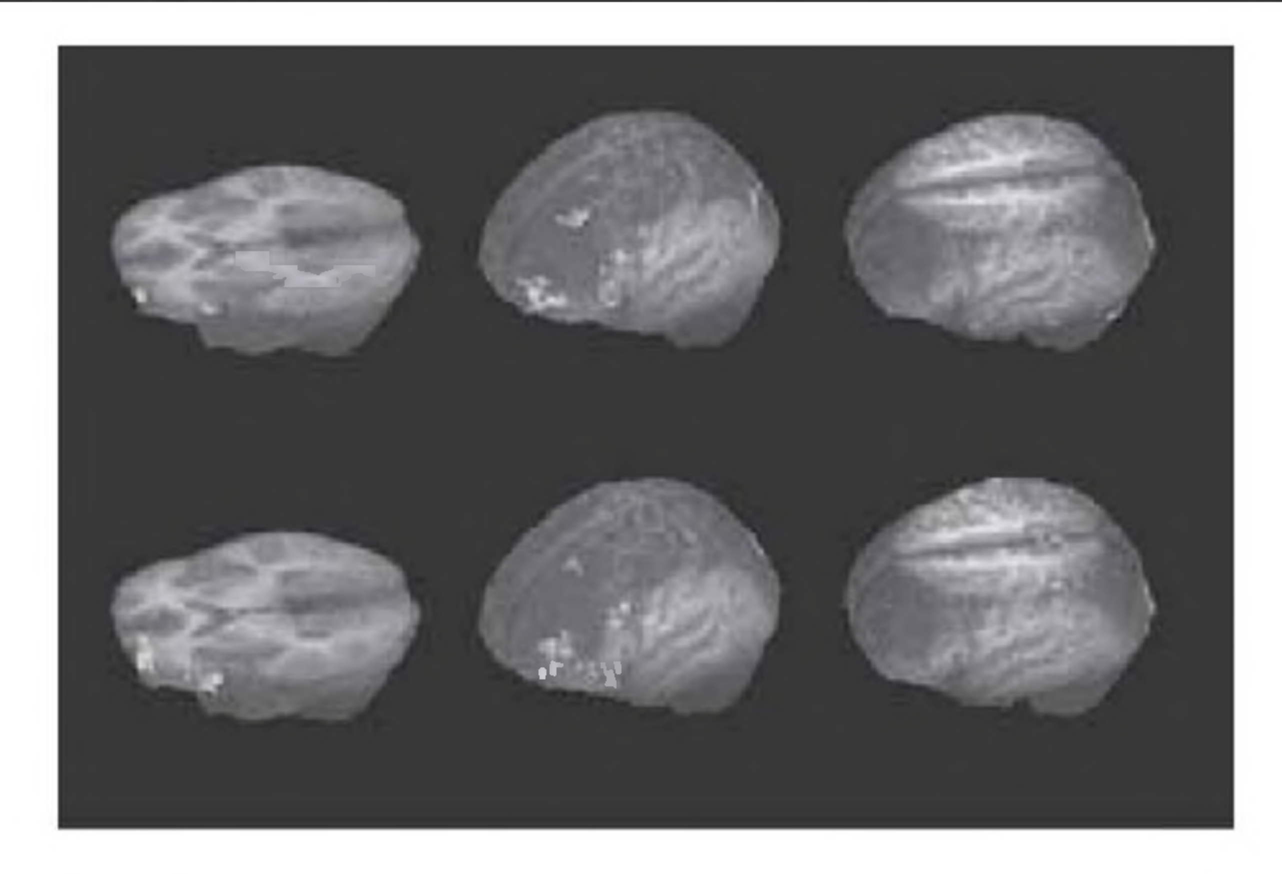


Рис. 9.2. Депривация и когнитивные функции — *повышение* активации коры мозга. Испытуемые в ходе вербального запоминания — фМРТ, усреднение по группе. Верхний горизонтальный ряд — контрольная группа. Нижний ряд — группа, подвергнутая 35-часовой депривации сна. Правый вертикальный ряд — дифференциальный анализ; *вверху* — разность между двумя контрольными тестированиями, *внизу* — разность между контрольным тестированием и тестированием после 35-часовой депривации сна.

Источник: Drummond et al., 2001.

депривации, входят: усвоение меняющейся информации; основанное на новой информации обновление стратегий; латеральное мышление; инновация; определение степени риска; поддержание интереса к результатам; инсайт (озарение); коммуникация и навыки, связанные с реализацией височной памяти. Обязательным свойством дивергентного мышления является ее зависимость от функционирования префронтальной коры. Это функционирование определяет способность: планировать и координировать действие, направленное на непременное, несмотря на препятствия, выполнение данной задачи; отслеживать и обновлять это действие по мере надобности, постоянно концентрировать внимание на цели, не давая увести действие в сторону. Решение таких задач связано также с активацией рабочей памяти и концентрацией внимания, и в большинстве случаев депривация нарушает эти когнитивные свойства (Drummond et al., 2005).

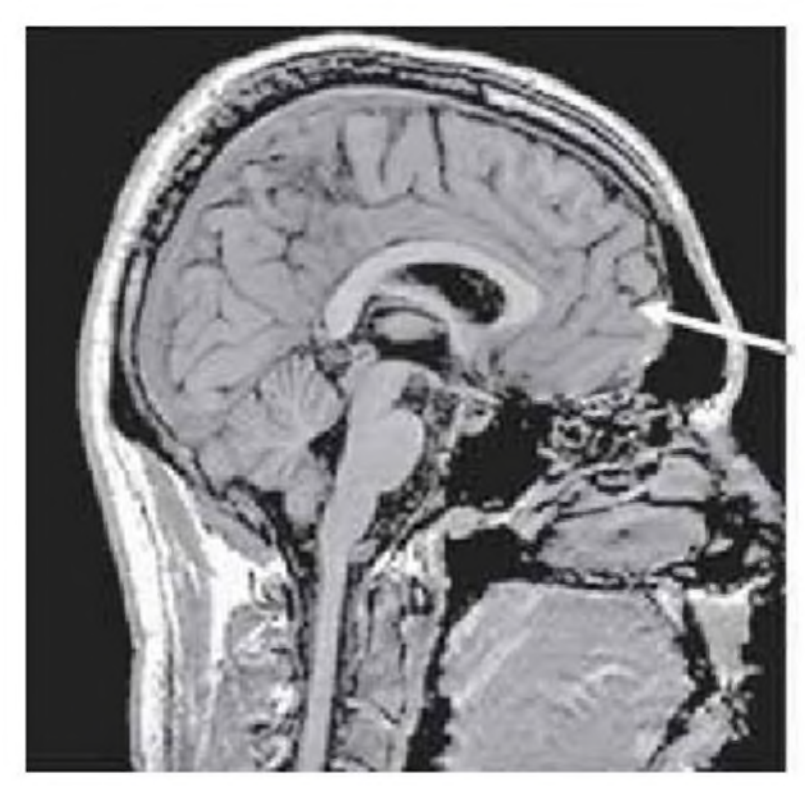


Рис. 9.3. Префронтальная кора

Что касается *эндокринных последствий*, то депривация сна, даже частичная (6 ночей по 4 ч сна), вызывает инсулиновую резистентность. Также частичная депривация (2 ночи по 4 ч сна) приводит к снижению уровня лептина в крови, повышению уровня грелина и, соответственно, повышению аппетита и чувства голода, а также повышает индекс массы тела. Все эти гормональные нарушения являются, однако, обратимыми и исчезают после восстановления сна (Spiegel, 2004).

Важнейшее и непременное *психологическое последствие* депривации сна — это дневная сонливость; если она достигает патологических значений, то ее называют избыточной. На рисунке 9.4 представлены результаты исследования сонливости у 259 случайно выбранных здоровых испытуемых с помощью теста множественной латентности сна (Multiple Sleep Latency Test — MSLT). Испытуемому предлагают поспать несколько раз в день в определенное время и измеряют среднюю латентность к наступлению сна по ЭЭГ (по оси абсцисс, в мин). По оси ординат — численность испытуемых, продемонстрировавших данную латентность (в процентах от общей численности выборки). Вверху указаны различные примеры сонливости по литературным данным. Как видно из рисунка, средняя латентность составляет 11,4 мин, что соответствует ежесуточному 8-часовому сну в течение всей рабочей недели. Обращает на себя внимание тот факт, что более

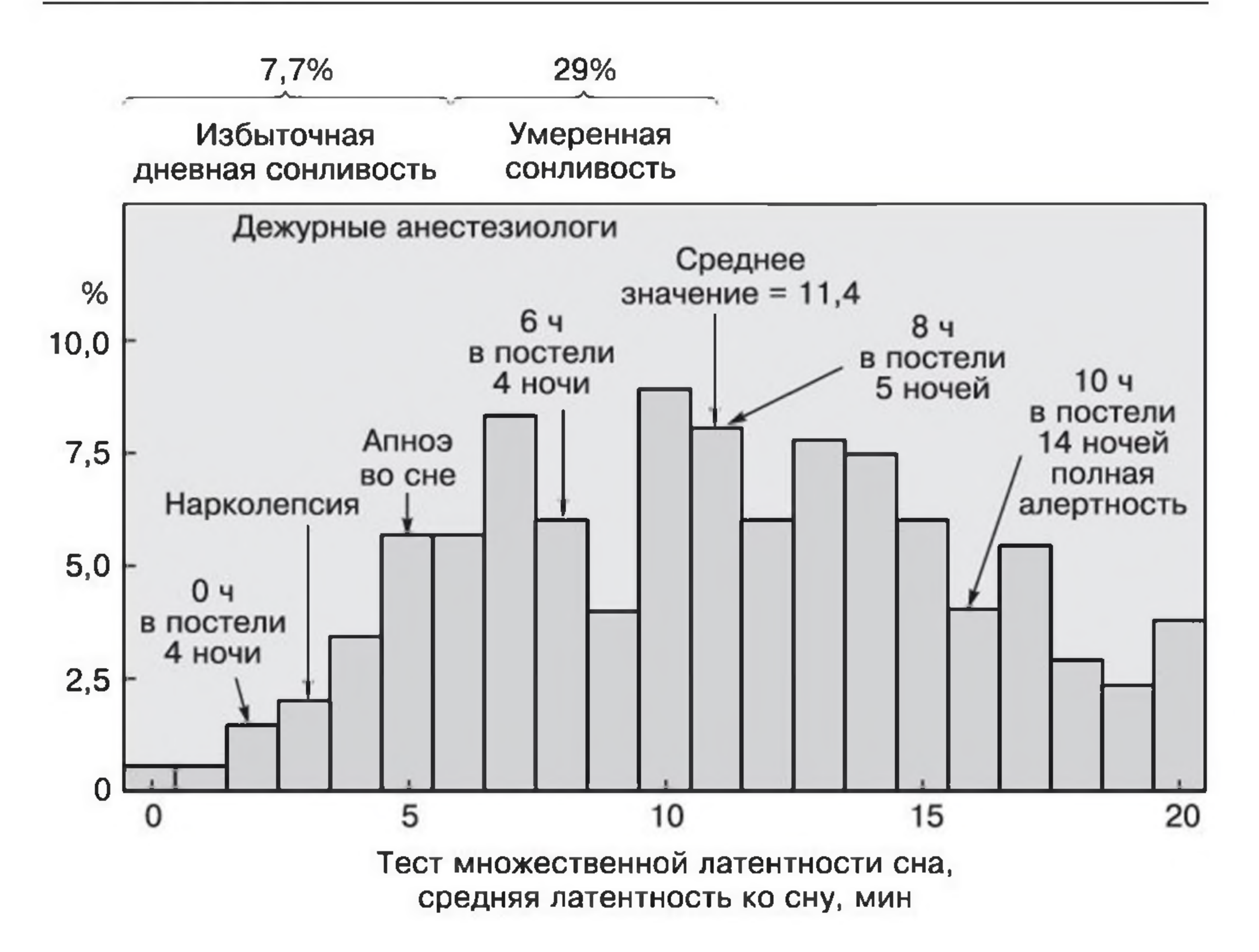


Рис. 9.4. Усиление сонливости после депривации.
Источник: Roehrs et al., 2005.

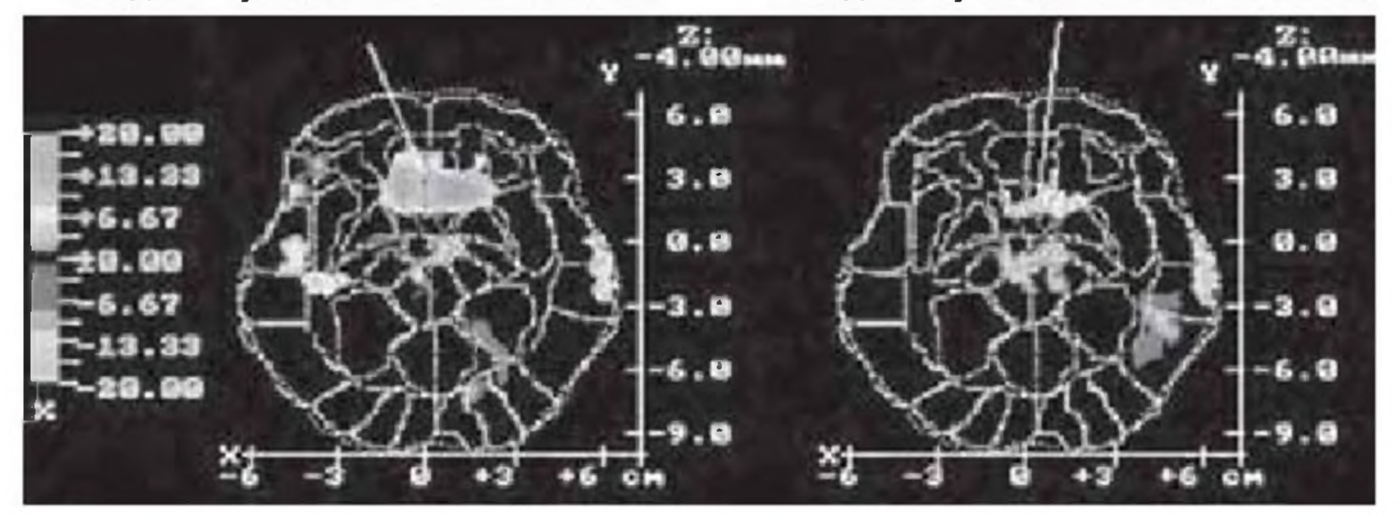
⅓ испытуемых от всей выборки продемонстрировали латентность <11 мин, что является признаком частичной депривации (умеренной либо избыточной сонливости). Выраженная частичная депривация представлена примером 6-часового сна в течение 4 последовательных ночей, что вызывает 8-минутную латентность, составляющую лишь 70% нормы; 5-минутная латентность — патологическая, наблюдается, например, у дежурных анестезиологов (и, возможно, дежурных врачей других специальностей), а также у пациентов с апноэ во сне. Полная депривация в течение одной ночи вызывает 2-минутную латентность. Такова же сонливость у больных нарколепсией (см. выше). Если же испытуемый в течение 2-х недель проводит в постели ежесуточно по 10 ч, то достигается состояние так называемой «полной алертности», т.е., практически, нулевой сонливости. Именно такое состояние, по идее, должно быть у современного человека во время выполнения им ответственных профессиональных обязанностей (Roehrs et al., 2005).

У здоровых испытуемых депривация сна, помимо того, что вызывает избыточную дневную сонливость, возможно, оказывает еще влияние на настроение, хотя результаты исследований здесь расходятся: по одним данным — депривация не влияет на настроение, по другим — вызывает эйфорию, по третьим — дисфорию. Зато у 30–60% больных «большой» депрессией, как убедительно показано многочисленными клиническими наблюдениями, отмечается значительная ремиссия после тотальной и частичной депривации сна. Истинный механизм этого эффекта неизвестен, но нейросканирование указывает, что у тех больных, которые позитивно реагирует на депривацию, возникает гиперактивность в области медиальной префронтальной коры, особенно в поясном отделе, вовлеченном в нейрокогнитивные модели депрессии (рис. 9.5). Лечебный эффект депривации исчезает, как только больной вновь засыпает. Сейчас интенсивно исследуется возможность использования депривации в сочетании с фармакотерапией и пр. Интересно, что появление бессонницы является прогностическим признаком будущего рецидива в первый год после лечения и депрессии, и алкогольной зависимости (Wu et al., 1999).

В человеческой популяции отмечается весьма высокая межиндивидуальная (врожденная, фенотипическая) вариабельность реактивности на острую (тотальную) и хроническую (частичную, 3–7 ч в постели) депривацию сна. Реактивность при этом измеряют по различным субъективным и объективным показателям. Оказалось, что одни люди сравнительно легко переносят лишение сна и их когнитивные способности при этом мало нарушаются, другие же, напротив, весьма чувствительны к такому воздействию и их когнитивные способности значительно страдают. Большинство же людей относится к промежуточному типу. Недавно было обнаружено, что чувствительность к лишению сна зависит от гена *Per3*, полиморфизм которого определяет большее «давление сна» в дневное время в норме и после 12 ч лишения сна, а также ухудшение выполнения тестов после пробуждения в утренние часы. Дальнейшие исследования показали, что гомеостатические и когнитивные последствия депривации сна регулируются различными генными механизмами, причем реакция на частичную хроническую депривацию сна связана не с геном *Per3*, а с каким-то другим, поиски которого сейчас ведутся (Goel, Dinges, 2009). Очевидно, что выявление в популяции таких индивидуумов имеет важное прак-

Скорость кровотока выше у испытуемых в медиальной префронтальной коре, вентральной передней поясной извилине и задней субкаллозальной извилине

Скорость кровотока выше у испытуемых в вентральной передней поясной извилине и задней субкаллозальной извилине



Показатели у тех больных депрессией, которые позитивно реагировали на депривацию сна, по отношению к той группе, которая не реагировала на депривацию

Показатели у тех больных депрессией, которые позитивно реагировали на депривацию сна, по отношению к здоровым испытуемым

Рис. 9.5. Действие тотальной депривации сна на фМРТ мозга у депрессивных больных. Сканирование показывает различия в региональной утилизации глюкозы между больными, у которых наблюдалось ослабление симптомов депрессии после депривации, по сравнению с больными, у которых депривация не вызывала улучшений (слева) и здоровыми контрольными испытуемыми (справа). Позитивно реагировавшие на депривацию пациенты демонстрируют усиление обмена в вентральной передней поясной коре и медиальной префронтальной области. Оба отдела коры вовлечены в нейрокогнитивные модели депрессии (см. цветную вклейку 2, рис. 36).

Источник: Wu et al., 1999.

тическое значение: чувствительные к депривации сна люди не должны привлекаться к ночной и круглосуточной работе; если они все же попадают в такие условия, то нуждаются в медикаментозной поддержке. Наоборот, устойчивые к депривации люди могут успешно выполнять ответственные профессиональные обязанности даже после одной бессонной ночи или недосыпания в течение нескольких ночей.

Депривация сна испытуемых с исследовательскими целями не может продолжаться более 2–3 суток; поэтому изучение последствий длительного (хронического) тотального (или, по крайней мере, субтотального) лишения сна может быть выполнено только

в опытах на животных. Однако для того, чтобы не давать подопытным животным спать в течение многих дней и ночей, необходимо применять какие-то сильные и неприятные для них пробуждающие стимулы: звуковые, тактильные, двигательные и пр., которые, наряду с лишением сна, вызывают и серьезные побочные эффекты — стресс, утомление и т.п. Таким образом, выбор методики «деликатного» лишения сна и контроль побочных последствий — ключевой фактор подобных экспериментов.

Впервые опыты по длительному лишению сна на современном уровне были выполнены Речшаффеном с соавторами (Rechtschaffen et al., 1983). Для этого авторы разработали остроумную методику «каруселей»: двух крыс, депривируемую и спаренно-контрольную, с предварительно вживленными электродами для ЭЭГ и ЭМГ, помещали по обе стороны неподвижной вертикальной перегородки, разделяющей надвое горизонтальный диск полуметрового диаметра, насаженный на вертикальную ось и способный вращаться. Под диском «карусели» ставили ванну с водой комнатной температуры. Если крыса соскальзывала и воду, то легко могла снова забраться на свой полудиск, служивший ей убежищем. Каждая крыса на своей половине острова имела постоянный доступ к воде и пище (Bergmann et al., 1989) (рис. 9.6).

У обеих крыс постоянно регистрировали ЭЭГ и ЭМГ, и с помощью компьютера определяли состояния бодрствования, медленного и быстрого сна. Как только программа идентифицировала наступление сна у *подвергаемой депривации* крысы, автоматически включался моторчик, медленно вращавший диск в ту или иную сторону (по случайному выбору); после пробуждения этой крысы моторчик выключался. При этом *депривируемая* крыса была вынуждена двигаться в сторону, противоположную вращению, чтобы избежать столкновения с неподвижной вертикальной перегородкой и последующего падения в воду. Примерно 22% времени суток тратила *депривируемая* крыса на перемещения по диску, при этом депривация составляла более 90% от фоновой представленности сна (Everson et al., 1989).

Таким образом, одни и те же несильные физические воздействия применялись и к *депривируемой*, и к *спаренной* крысам. Разница заключалась лишь в том, что у *депривируемой* крысы механические воздействия были строго приурочены *к моменту наступления сна*. У *спаренного* же животного такие воздействия

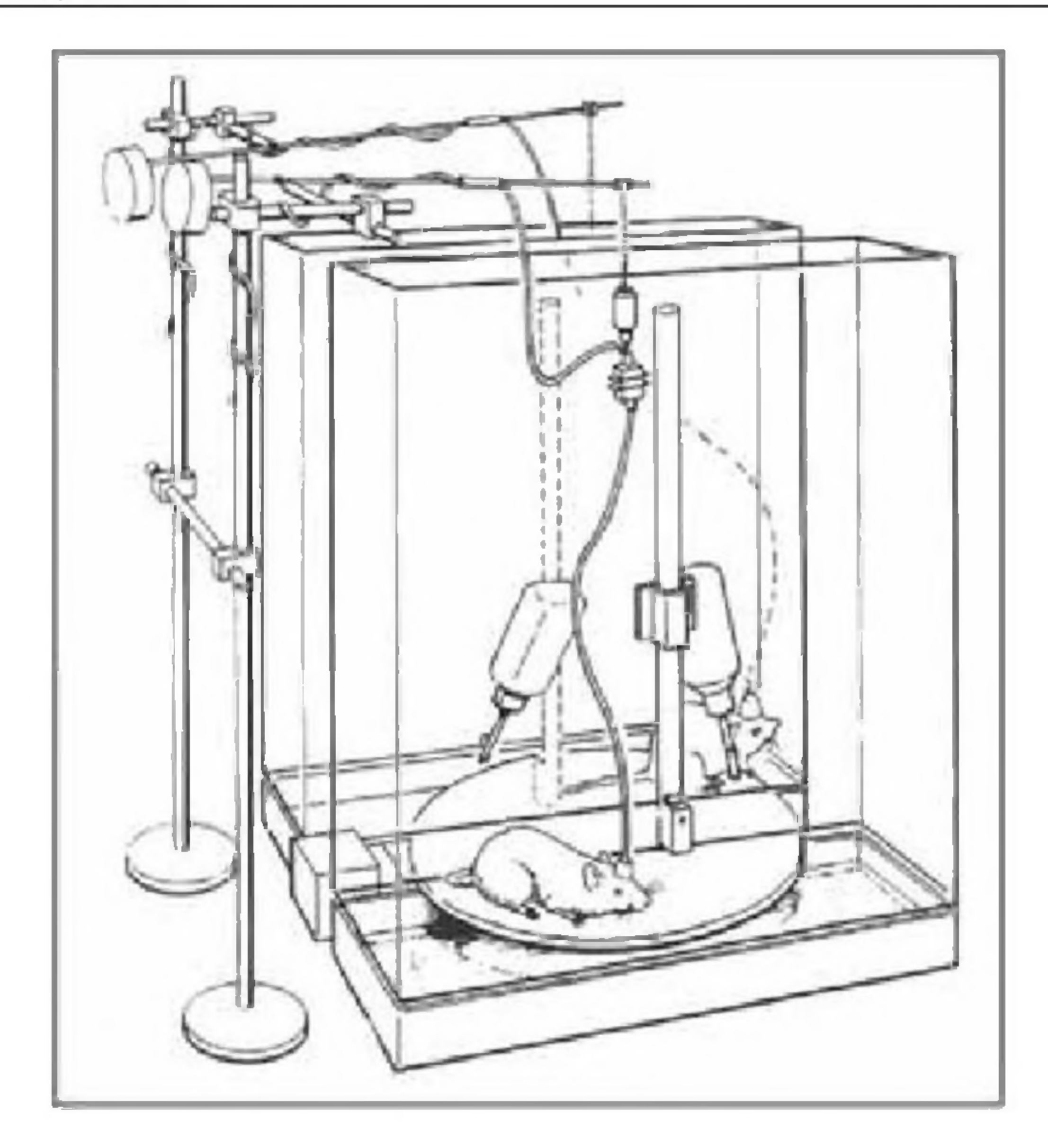


Рис. 9.6. «Карусельная методика» Речшаффена для изучения эффектов бесстрессорной депривации сна у крыс.

Источник: Rechtschaffen et al., 1983.

оказывались *квазислучайно* распределенными во времени. Поэтому *спаренная* крыса могла отсыпаться в те периоды, когда *депривируемое* животное проявляло поведенческую активность и диск оставался неподвижен.

Уже в первых опытах в результате пребывания на карусельном диске 8 пар крыс был выявлен разительный контраст между депривированными и спаренными животными. У *спаренных* животных суточная представленность сна во время депривации была снижена примерно на 30%. Никаких нарушений внешнего вида, поведения, обмена и т.д., а также со стороны внутренних органов (по результатам вскрытия), не отмечалось (Everson et al., 1989).

У крыс *депривированной* группы общее количество сна снижалось на 87%. Уже через несколько суток после начала эксперимента мех животных становился взъерошенным и пожелтевшим, лапы

опухали. Отмечалось сильное изъязвление и ороговение хвоста и подошв, исхудание (несмотря на значительное увеличение потребления пищи!), нарушение координации движений и позы. Все животные *депривированной* группы неизбежно погибали в среднем через 3 недели от начала депривации (Everson et al., 1989).

Вскрытие выявило различные признаки грубой патологии у всех *депривированных*, но не у спаренных животных: наличие жидкого эксудата в легких и трахее, язвы желудка, внутренние кровоизлияния и пр. Надпочечники были несколько увеличены, а печень и селезенка — уменьшены, но эти изменения не были значительными. Единой непосредственной причины гибели всех экспериментальных животных в ранних опытах (1980-е годы) не было установлено (Everson et al., 1989).

Морфологический и биохимический анализ не выявил четких признаков стресс-синдрома: хотя и отмечалось небольшое увеличение веса надпочечников и точечные изъязвления желудка, но уровень кортикостерона в крови был снижен. В то же время отмечался резкий подъем уровня норадреналина в плазме, причем, судя по некоторым признакам (соотношение адреналина и норадреналина), источником этого избыточного норадреналина служило не мозговое вещество надпочечников, а симпатическая нервная система. Исследователи были склонны расценивать повышенный уровень норадреналина как своего рода защитную «антистрессорную» реакцию организма, направленную на подавление оси гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников (Ротенберг, 1982; Bergmann et al., 1989; Everson et al., 1989).

Кроме того, был обнаружен повышенный уровень азота крови и мочи и пониженный уровень альбуминов, что было расценено как свидетельство повышения распада и/или снижения синтеза белков в организме, т.е. белковая недостаточность (Everson et al., 1988).

Особый интерес представляет описанное авторами падение амплитуды ЭЭГ, служившее предвестником летальности: оно возникало каждый раз примерно за сутки до гибели животного. Если на этом фоне эксперимент прекращался, то животное уже не могло заснуть, и амплитуда ЭЭГ не восстанавливалась; смерть все равно наступала в течение суток. Следовательно, это падение амплитуды ЭЭГ указывало на какое-то необратимое нарушение механизмов мозга, вызванное лишением сна (Rechtschaffen et al., 1983).

Авторы этих исследований сосредоточили свое внимание главным образом на соматических и вегетативных проявлениях депривации сна. Совокупность представленных ими в то время данных позволила выдвинуть предположение, что у крыс депривированной группы был грубо нарушен оборот моноаминов в мозгу, что и явилось непосредственной причиной всего комплекса наблюдавшихся неспецифических симптомов, приводящей в конечном итоге к летальному исходу (Ковальзон, 1993).

В отдельной серии опытов авторами проводилась избирательная депривация глубокого медленного сна. При этом его представленность в записи снижалась на 96% (в контроле на 40%). Уменьшался также и быстрый сон. Однако количество поверхностного медленного сна и дремоты возрастало, так что общее количество сна снижалось незначительно и примерно одинаково в обеих группах. Срок выживаемости при этом возрастал вдвое по сравнению с тотальной депривацией сна, но, тем не менее, все животные неизбежно погибали при тех же обстоятельствах и по тем же неясным причинам, в то время как у спаренных животных никаких серьезных нарушений не отмечалось (Gilliland et al., 1989).

Следует иметь в виду, что при тотальной депривации сна организм лишается одновременно двух состояний, каждое из которых как бы смещает гомеостаз в противоположном направлении: медленный сон — состояние явно анаболическое, трофотропное, а быстрый — катаболическое, эрготропное. В такой ситуации трудно выявить определенный гомеостатический сдвиг в организме в ту или другую сторону. Быть может, с этим связана некоторая неопределенность результатов, полученных в вышеописанных опытах. В таком случае можно было предположить, что лишь *избирательная* депривация быстрого сна приведет к однозначным результатам. Для такой депривации в то время использовался главным образом разработанный М. Жуве метод малых площадок. При этом подопытное животное (мышь, крыса или кошка) помещается на небольшой островок, возвышающийся над ванной с водой (часто для этой цели служит донышко перевернутого цветочного горшка). Животное приспосабливается спать на этом островке медленным сном, но при наступлении быстрого сна возникает мышечная атония, и животное падает в воду. Через 1–2 суток пребывания на площадке формируется феномен условно-рефлекторной «самодепривации» (Ониани и др., 1988), когда животное пробуждается

в первые же секунды мышечного расслабления, и падения в воду становятся редкими. При удачном подборе размера площадки по отношению к размеру тела животного удается снизить представленность быстрого сна на 85%, в то время как медленный сон снижается на 50%.

Главным эмоциональным фактором в описанных экспериментах является страх упасть в воду во время сна, который играет роль негативного подкрепления в формировании у животного реакции самодепривации. Однако этот фактор вряд ли может быть проконтролирован путем помещения животных на площадки большего диаметра (общепринятый контроль на стресс). Такой контроль вызывает ряд сомнений и по другим причинам: например, он предполагает независимость воздействия на организм животного собственно депривации и стресса. Имеются достаточно серьезные основания полагать, что это не так (Ковальзон, Цибульский, 1984).

Несмотря на возражения, метод малых площадок из-за простоты и доступности получил чрезвычайно широкое распространение и использовался в сотнях работ. Широкую известность получили данные по растормаживанию эмоционального поведения после нескольких суток пребывания животных на малых площадках, откуда были сделаны далеко идущие выводы о роли быстрого сна в процессах эмоционального уравновешивания, регуляции мотивационного поведения, памяти и т.д. (Hennevin, Leconte, 1977; Vogel et al., 1986). Однако проведенная нами проверка не подтвердила этих предположений. Мы показали, что пребывание крыс на малых, средних и больших площадках в течение 4 суток резко снижает уровень страха при последующем тестировании животных в открытом поле. При этом снижение страха по типу «отдачи» (rebound) происходит примерно одинаково во всех трех группах, что подтверждает предположение, что большая площадка не может служить адекватным контролем для малой.

Нам удалось впервые провести депривацию быстрого сна с помощью «мягкого», бесстрессорного метода, в качестве которого мы применили электрораздражение ретикулярной формации среднего мозга. Стимуляция производилась током, лишь слегка превосходящим порог ЭЭГ-пробуждения, в самом начале каждого периода быстрого сна. При этом мы обнаружили, что никаких нарушений эмоциональности не отмечается, несмотря на сильное

возрастание «давления» быстрого сна по ходу депривации (Ковальзон, 1982, 1999, 2006; Ковальзон, Цибульский, 1984; Kovalzon, Tsibulsky, 1984).

В последующие годы группа голландских авторов провела изучение последствий избирательной депривации быстрого сна у крыс путем помещения животных на медленно раскачивающиеся маятникообразные качели. Этот оригинальный поведенческий метод также позволил провести достаточно эффективную и избирательную депривацию без выраженных стрессорных компонентов. Авторы пришли к сходному выводу о том, что при «деликатной» депривации методом качелей не происходит изменений в эмоциональности животных (Van Luijtelaar, 1986).

Аналогичным образом сопоставление результатов депривации быстрого сна у крыс, выполненной как методом малых площадок, так и «мягким» способом тактильной стимуляции, не подтвердило известных гипотез о роли этой фазы сна в процессах обучения и памяти (Oniani, Lortkipanidze, 1985).

Таким образом, во время пребывания крыс на малых площадках происходит взаимодействие депривации быстрого сна с сильным эмоциональным стрессом. В соответствии с теорией поисковой активности, выдвинутой в свое время В. С. Ротенбергом и В. В. Аршавским (Ротенберг, 1982), быстрый сон играет важную роль в поддержании устойчивости организма к факторам внешней среды, вызывающим эмоциональный стресс. С этой точки зрения крысы, сидящие на островках, подвергаются весьма маловероятному в естественных условиях воздействию негативных факторов: они лишаются быстрого сна в то время, когда потребность в нем особенно велика из-за эмоционального стресса, сопутствующего депривации. Можно сказать, что метод малых площадок является прекрасной моделью для быстрого формирования эмоционального стресса у крыс — животных, в целом весьма устойчивых к сильным внешним воздействиям. Не случайно он был назван известным отечественным патофизиологом Ф. З. Меерсоном «методом стресса по Жуве». Однако этот метод должен быть признан совершенно неадекватным для изучения последствий депривации быстрого сна.

Вернемся теперь к работам Речшаффена и соавторов. В опытах с тотальной депривацией сна методом каруселей индивидуальные сроки выживания у крыс сильно различались — от 5 до 33 суток

(Rechtschaffen et al., 1983; Everson et al., 1989). Была обнаружена поразительная связь между быстрым сном и выживанием. Тотальная депривация сказывалась в большей степени на быстром сне, чем на медленном: доля быстрого сна снижалась в 7 раз, а медленного — в 2,5 раза. И вот эти ничтожные остатки быстрого сна оказались жизненно важными: была обнаружена высокая достоверная положительная корреляция между среднесуточным «остатком» быстрого сна в ходе депривации и сроком выживания. Иными словами, *чем большую «кроху» быстрого сна удавалось сохранить животному в ходе тотальной депривации, тем дольше его организм мог оказывать сопротивление примененному воздействию* (Rechtschaffen et al., 1983; Everson et al., 1989)!

В следующей серии опытов тем же методом животных лишали избирательно быстрого сна (Rechtschaffen et al., 1983; Kushida et al., 1989). Удалось добиться того, что у депривируемых животных сохранялось лишь немногим более 1% быстрого сна, в то время как медленный сон почти не затрагивался. У спаренных животных обе фазы сна были почти полностью сохранены. Средний срок выживаемости экспериментальных крыс возрастал до 37 суток (по сравнению с 21 сутками при тотальной депривации), однако и в этом случае все животные, в конце концов, погибали на том же фоне, что и при тотальной депривации. В ходе депривации быстрого сна отмечалось также значительное понижение температуры тела и нарушение терморегуляции (Bergmann et al., 1989; Kushida et al., 1989).

Для понимания различий в сроках выживания при тотальной депривации сна, с одной стороны, и избирательной депривации быстрого сна, с другой, необходимо иметь в виду, что последняя отражается в большой степени на тонических компонентах, а фазические феномены быстрого сна обладают свойством «ускользать» от депривации, перемещаясь отчасти в смежные периоды медленного сна. При тотальной же депривации происходит более значительное подавление фазических компонентов, так как они не могут появляться во время медленного сна, который также оказывается подавленным. Это и обеспечивает более длительную выживаемость крыс при депривации быстрого сна.

В отдельной серии опытов депривацию прекращали на поздних сроках, но до наступления признаков необратимых нарушений деятельности мозга (Rechtschaffen et al., 1983; Everson et al., 1989).

Хорошо известно, что после кратковременной депривации сна вначале происходит «отдача» глубокого медленного, а во вторую очередь — быстрого сна (Borbely, 1985). Однако после хронической депривации методом каруселей отмечалась отдача *только быстрого сна* независимо от того, проводилась ли тотальная или избирательная депривация (Everson et al., 1988). Видимо, как стало ясно позднее, здесь в полной мере проявилось свойство медленного сна эффективно «ускользать» от депривации, когда по мере нарастания его «давления» возникает феномен «стравливания». Например, если депривировать веретена, то медленный сон возникает без веретен; если депривировать дельта-волны — без медленных волн и т.д. Кроме того, известен эффект дробления медленного сна в ответ на депривацию, его локализации, когда в ответ на депривацию синхронизированная электрическая активность возникает лишь в отдельных участках коры, и другие феномены. Не будет большим преувеличением сказать, что инструментальное 100% лишение сна у подопытных животных, по-видимому, в принципе невозможно. Жизненная важность медленного сна не подлежит сомнению.

Однако сопоставление ранних данных группы Речшаффена приводило к выводу о важной роли и быстрого сна в регуляции жизненных функций организма (Rechtschaffen et al., 1989a,b). Такое представление резко расходилось с распространенными в то время (и сохраняющимися до сих пор) взглядами на роль быстрого сна в эмоционально-мотивационном поведении и процессах памяти, о чем уже говорилось выше. В еще большей степени такая точка зрения несовместима с взглядами на быстрый сон как на некий рудимент, явление без функции или «ошибку природы» (Meddis, 1983). Если вспомнить о сравнительных аспектах сна, то вряд ли можно рассматривать отсутствие (возможное) быстрого сна у ехидны и у дельфинов как свидетельство в пользу этих взглядов; достаточно привести такую аналогию: известно, например, что у крыс отсутствует желчный пузырь. Однако это отнюдь не означает, что желчный пузырь не нужен другим видам млекопитающих, у которых он имеется!

Изучение сна у северных морских котиков, животных, демонстрирующих как двуполушарный, так и однополушарный медленный сон, показало, что выраженность быстрого сна находится в некоторой количественной связи со степенью латерализации

медленного сна; представленность быстрого сна максимальна при сне котика на суше, когда медленный сон возникает главным образом в обоих полушариях одновременно. Быстрый сон минимален при сне в воде, когда медленный сон наступает поочередно в обоих полушариях (Мухаметов, 1986).

Резюмируя все эти многочисленные и разрозненные материалы, нельзя было не прийти к выводу, что они в совокупности представляют серьезные, хотя и косвенные аргументы в пользу предположения о том, что в медленном и быстром сне в мозгу протекают какие-то еще неизвестные ритмические процессы, важные для жизнедеятельности. Взаимодействие между этими процессами и определяет характерную циклическую смену фаз сна. Их нарушение приводит к общему разрегулированию оборота моноаминов, нарушению механизмов поддержания гомеостаза и устойчивости к внешним воздействиям, к летальному исходу. Неясным оставался важнейший вопрос о том, какую роль играет медленный и быстрый сон в информационной деятельности мозга?

Сопоставление результатов тотальной и избирательной депривации показывало, что функции как медленного, так и быстрого сна оказываются весьма хорошо защищенными. Эта мощная защита осуществляется «инстинктом сна», обеспечивающим, видимо, колоссальную избыточность суточной представленности сна по сравнению с жизненно необходимыми минимальными его количествами.

В последующие 20 лет (1990–2010) изучение модели Речшаффена было продолжено его ученицей Кэрол Эверсон и ее сотрудниками, причем исследователи, как и прежде, сосредоточились главным образом на изучении вегетативных и системных проявлений. Было подтверждено, что ни у полностью лишенных сна, ни у спаренных крыс не возникает никаких признаков дистресса: ни повышенного уровня кортикостероидов, ни диареи, ни снижения потребления пищи. При этом было убедительно показано, что длительное пребывание на карусели приводит к формированию у депривированных животных *особого фенотипа, отличного от любых других биомедицинских экспериментальных моделей*, что позволило сформулировать три главных последствия хронической тотальной депривации сна: обменное, иммунное и гормональное.

Первое — проявляется *потерей веса*, несмотря на прогрессирующее увеличение потребления пищи (рис. 9.7). Вероятная причи-

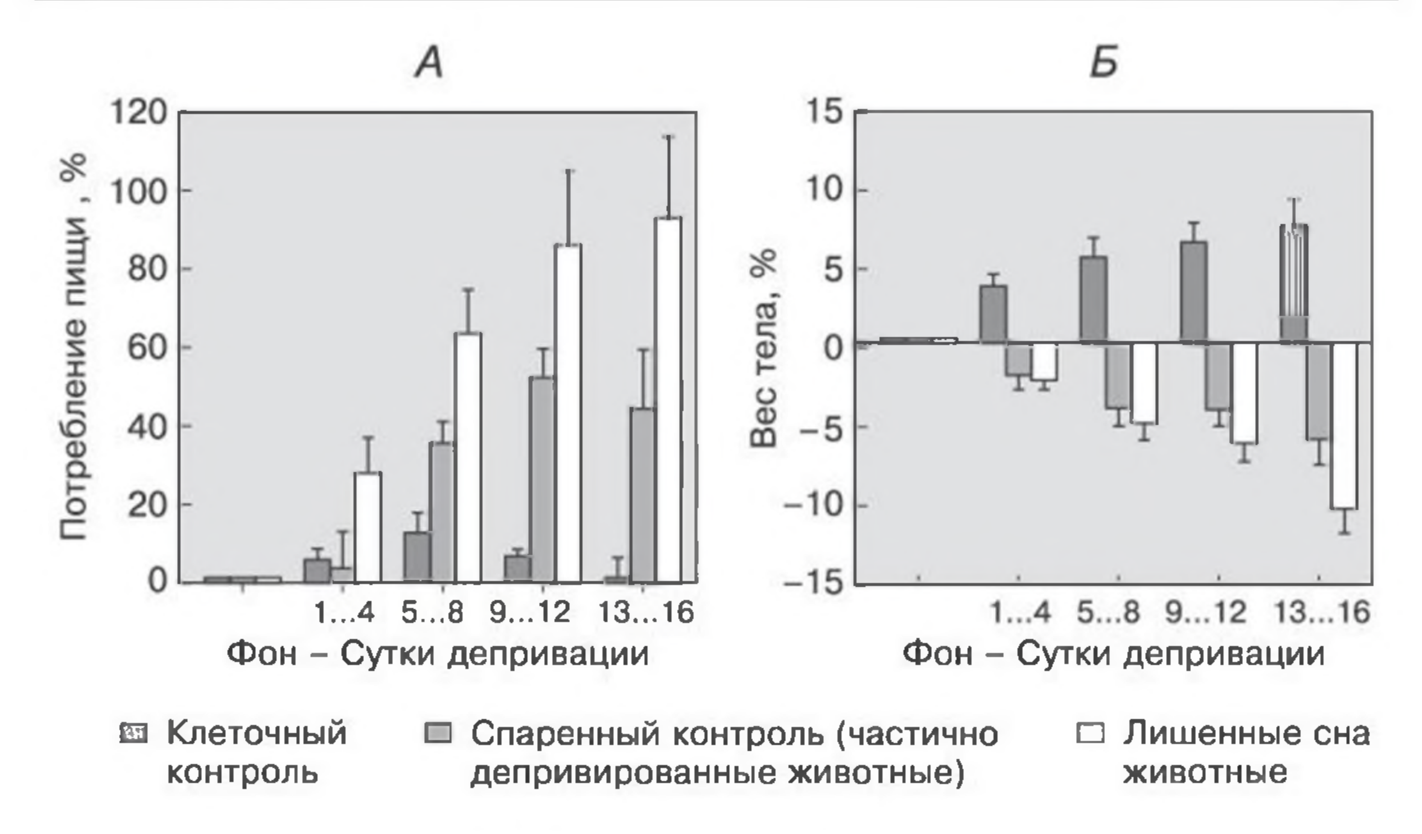


Рис. 9.7. Депривация сна и обменные нарушения. Показано значительное увеличение потребления пищи с параллельной потерей веса у подвергнутых депривации крыс. Столбики показывают средние отклонения в процентах (± стандартные ошибки) от фоновых исходных значений потребления пищи (*А*) и веса тела (*Б*) для депривированных (N = 7), частично депривированных (спаренных) (N = 8) и контрольных (клеточный контроль, N = 5) крыс. По оси абсцисс — сутки депривации: с 1 по 4, с 5 по 8, с 9 по 12 и с 13 по 16 (см. цветную вклейку 2, рис. 37).

Источник: Everson, Wehr, 1993.

на этого явления — повышенное потребление энергии из-за иммунных нарушений и окислительного стресса. Другие возможные объяснения: повышенная двигательная активность; увеличение расхода энергии, необходимой для поддержания снижающейся температуры тела; развитие диабета; обезвоживание; нарушение всасывания высококалорийных молекул — были проверены и отвергнуты. Далее было показано, что потребление калорий в первые две недели депривации сна является важным прогностическим признаком выживаемости крыс. Так, экспериментальные манипуляции крысиной диетой, меняющие соотношение жиров и белков, приводили к изменениям пищевого поведения и темпов потери веса.

Второе — это *снижение устойчивости к инфекциям*, проникновение живых микробов в различные органы, которые в нормальных условиях сохраняют свою стерильность. До сих пор мало что

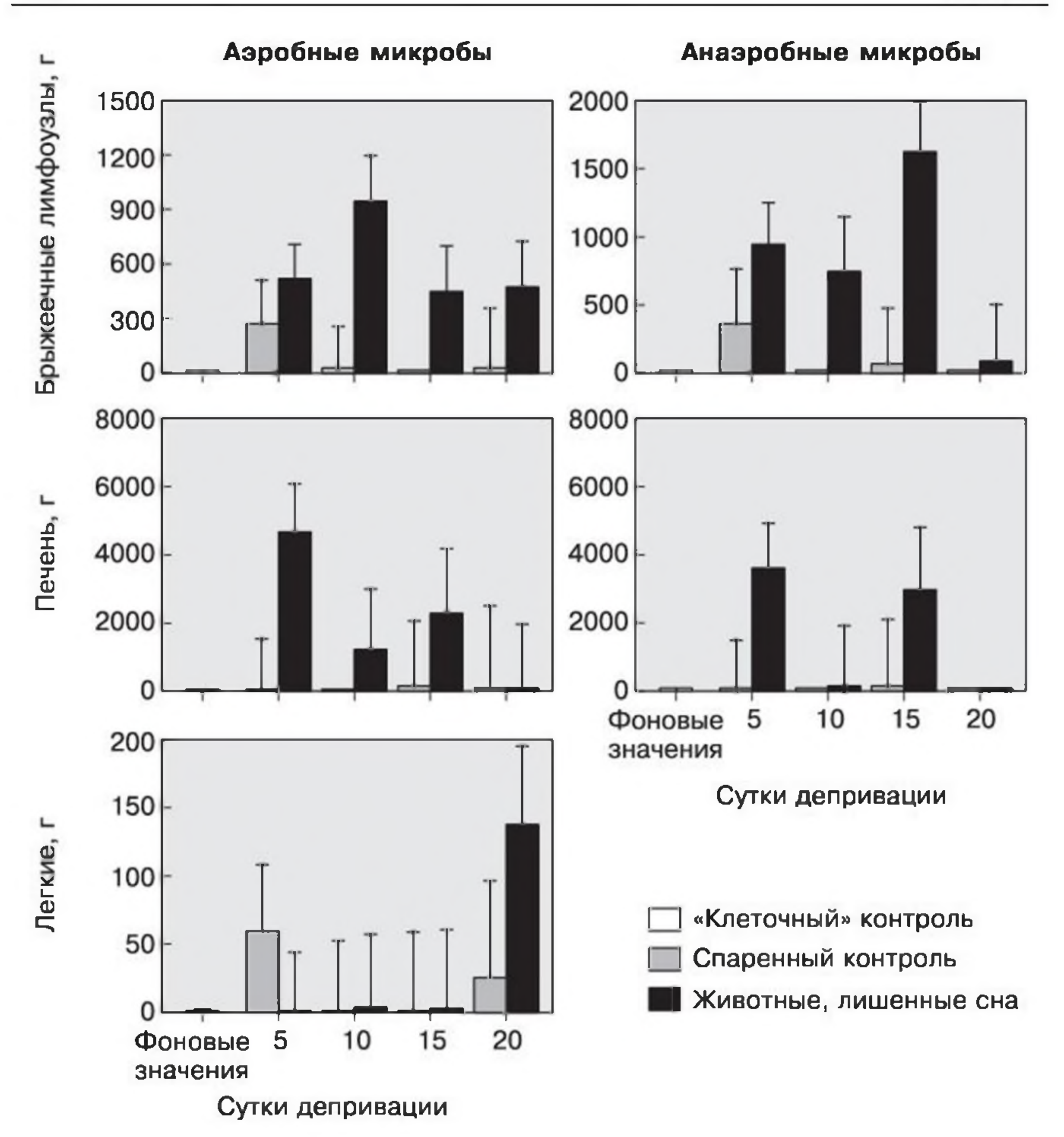


Рис. 9.8. Депривация сна и иммунные нарушения. Длительное пребывание на карусели приводит к развитию сепсиса и смерти депривированных, но не контрольных крыс.

Источник: Everson, Toth, 2000.

было известно относительно иммунологических последствий депривации сна, хотя врачи уже давно подозревали, что нехватка сна — один из важных факторов в развитии иммунопатологии. Представленные на рис. 9.8 данные показывают, что микробы, которые в норме контролируются иммунной системой организма, в ходе продолжительной депривации сна начинают проникать из кишечника во внутренние органы: брыжеечные лимфоузлы, печень и легкие. Присутствие патогенных микроорганизмов и их

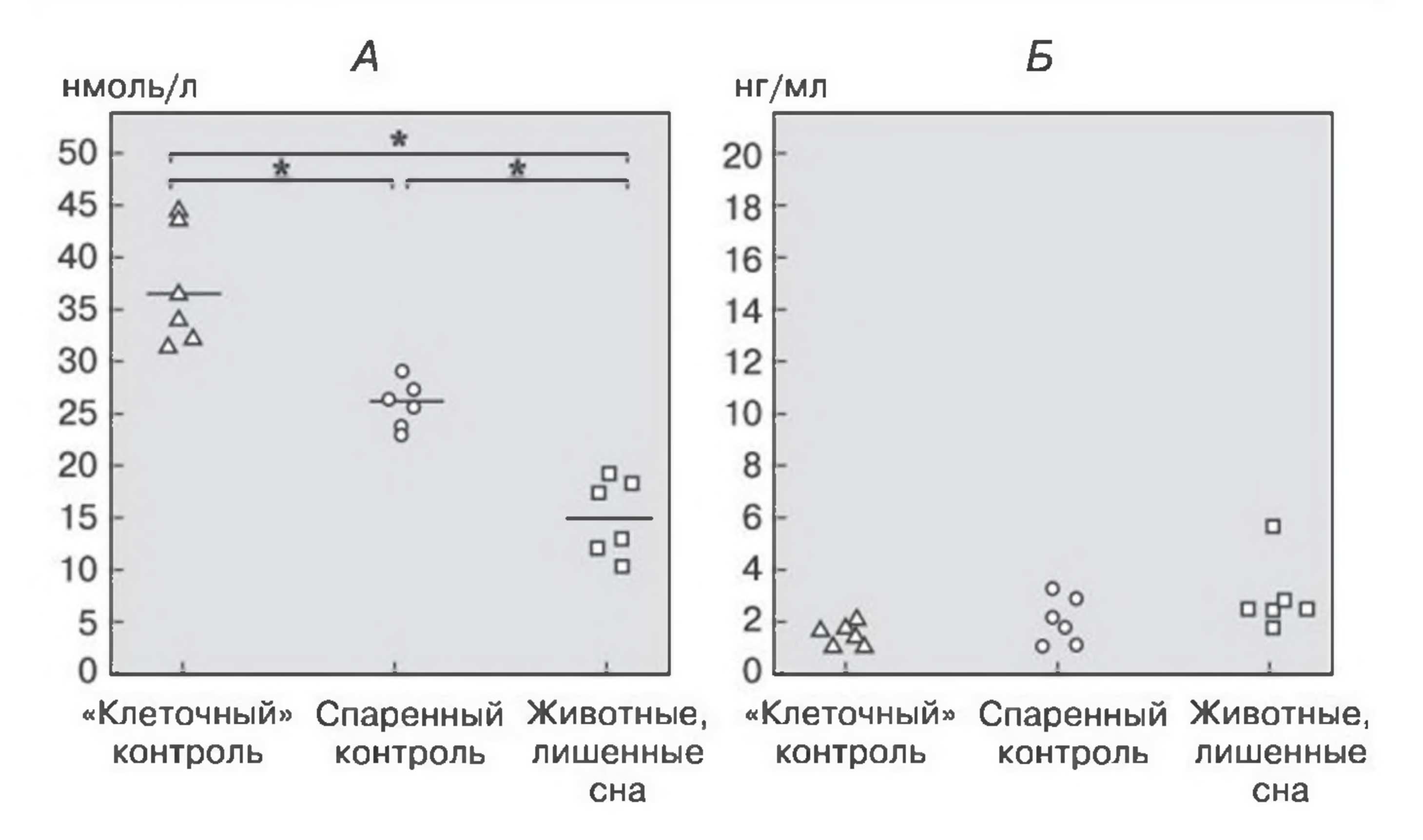


Рис. 9.9. Депривация сна и эндокринные нарушения. *А* — тироксин; *Б* — тиротропин. *Источник*: Everson, Novak, 2002; Everson, Crowley, 2004.

Пример нейроэндокринных нарушений у лишенных сна крыс, касающийся в данном случае гормонов щитовидной железы. Слева — концентрации циркулирующего тироксина (Т4) у оперированных контрольных крыс (клеточный контроль), частично депривированных (спаренных) и полностью лишенных сна животных. Горизонтальные штрихи указывают средние значения. Видно снижение уровня Т4 у депривированных крыс, особенно у полностью лишенных сна. Справа — значения тиротропина у тех же животных. Низкий уровень циркулирующего тироксина не приводит к соответствующему повышению выброса гипофизарного тиротропина, который должен был бы возрасти во много раз.

токсинов в тканях формирует постоянную септическую нагрузку на иммунную систему организма хозяина. В результате такого хронического антигенного давления в ходе непрекращающейся депривации сна защита хозяина, в конце концов, «ломается» и отказывает, что проявляется проникновением инфекции в кровяное русло и гибели животного от общей гнойной инфекции — сепсиса.

Третье последствие — это *подавление* синтеза и/или выброса *анаболических гормонов* и исчезновение отрицательных обратных связей в их регуляции. Например, как показано на рис. 9.9, сниже-

ние уровня циркулирующего в крови тироксина в ходе полного лишения сна у депривированных и частичного — у спаренных крыс, не вызывает (как это происходит в норме) соответствующего повышения выброса гипофизом тиротропина. Дальнейшие исследования показали, что, кроме тироксина, прочие анаболические гормоны остаются также подавленными. К таковым относятся: гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1 и пролактин. Что касается катаболических гормонов, то они также не повышались; так, например, уровень кортикостерона не изменялся, а лептина — снижался.

Очевидно, что причиной этих периферических изменений является нарушение гипофизарных и гипоталамических нейроэндокринных механизмов. В результате развивается гипотермия, происходит проникновение инфекции в кровяное русло, воспалительные реакции как следует не развиваются и животное погибает.

Результаты опытов с хронической депривацией сна «карусельным» методом, как полагает Кэрол Эверсон, не дают снований для выделения какой-то специфической области в мозге или организме в целом или какого-либо одного опосредующего фактора. В этой экспериментальной модели депривация сна формирует определенную комбинацию процессов в организме, которые со временем вызывают высокую летальность, у которых отсутствует специфическая локализация и которые становятся обратимыми при восстановлении сна; все это предполагает участие биохимических нарушений. Метаболические и иммунологические последствия депривации, о которых говорилось выше, указывают на присутствие высокой степени антиоксидантного разбаланса. Все это подтвердилось в дальнейших исследованиях.

На рисунке 9.10 показаны содержание глютатиона в печени и антиоксидантная ферментная активность в ходе лишения сна и его «отдачи». Верхние графики (*А*, *Б*) — динамика содержания глютатиона и активности каталазы — процессов, которые в норме тонко сбалансированы, но регуляция которых нарушается у лишенных сна крыс, указывая на присутствие некомпенсированного окислительного стресса. Такой стресс, в свою очередь, вызывает повреждение клеток вплоть до развития необратимых клеточных разрушений. Два нижних графика (*В*, *Г*) представляют ферментную активность окислительного пентозофосфатного пути, которая резко возрастает у частично и полностью лишенных сна крыс в ходе вос-

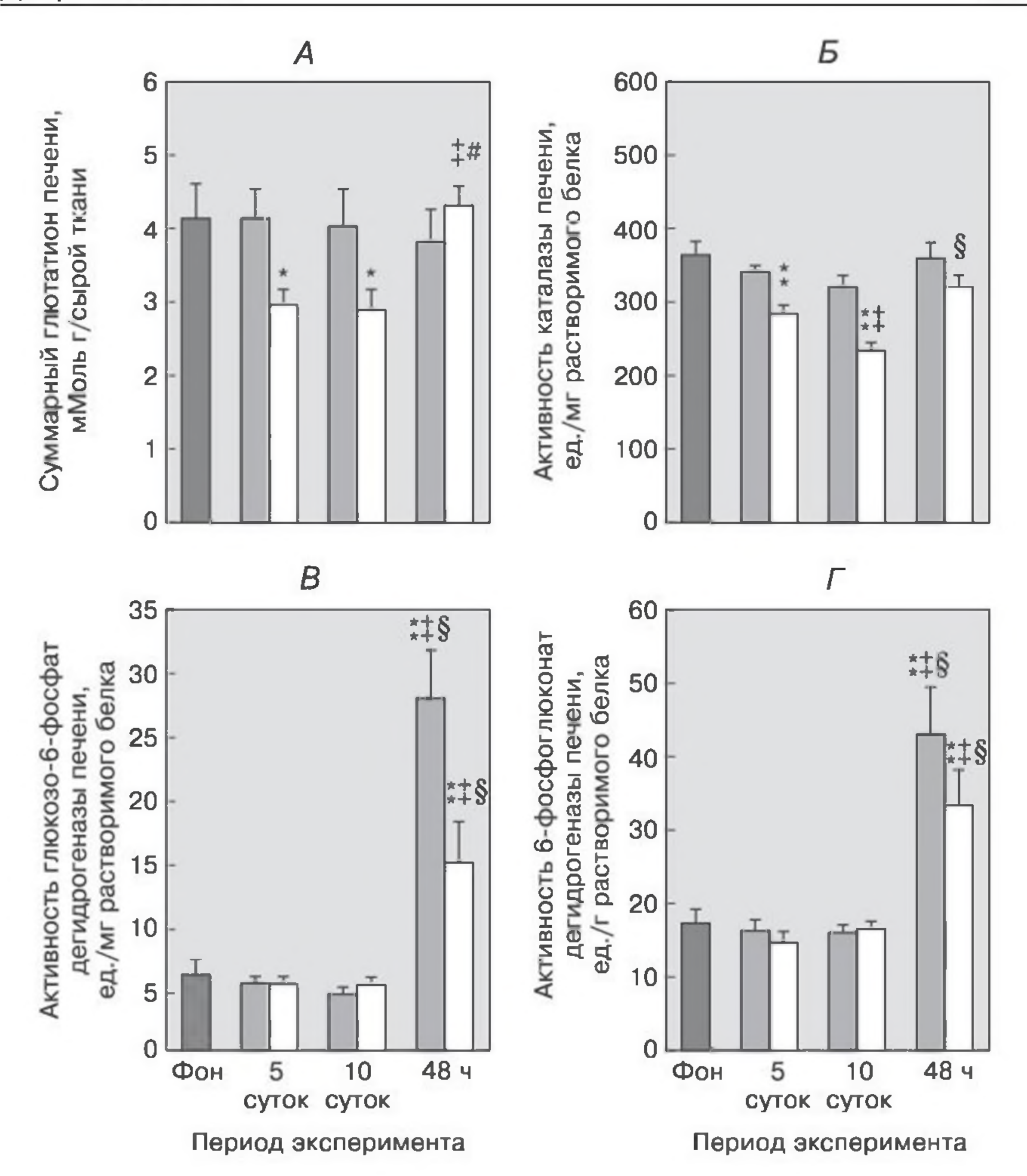


Рис. 9.10. Депривация сна и биохимические нарушения в организме. Темные столбики — спаренный контроль; светлые столбики — тотальная депривация (см. цветную вклейку 2, рис. 38).

Источник: Everson et al., 2005.

становительного сна после 10 суток депривации. Эти результаты подтверждают связь между некомпенсированным окислительным стрессом и воздействием депривации сна *на организм в целом* и подтверждают восстановительные свойства «отдачи» сна после окончания депривации. Получены также данные об антиоксидантном разбалансе в некоторых отделах *мозга* крыс. Однако в других сообщениях, касающихся поиска различных биомаркеров

окислительного стресса в мозге при депривации сна, приводятся отрицательные результаты.

Из представленных данных можно сделать вывод, что длительная депривация сна у крыс методом «карусели» действительно приводит к постепенному развитию грубой патологии в организме, приводящей к летальному исходу. Если сравнить результаты изучения этой модели с несколькими опубликованными в последние годы исследованиями депривации сна у здоровых испытуемых, длившейся 3 суток и более (точнее, 64 ч и более), то становятся очевидными сдвиги в одном и том же направлении. К ним относятся: 1) гетерогенное снижение потребления глюкозы в подкорковых областях мозга; 2) повышение аппетита; 3) увеличение числа фагоцитов крови; 4) снижение уровня трийодтиронина в плазме; 5) снижение температуры тела. Источники этой патологии находятся, видимо, на молекулярно-биологическом уровне; однако роль центральной нервной системы в этих нарушениях остается неясной.

Литература

Ковальзон В. М. Парадоксы парадоксального сна // Природа. 1982. № 8. С. 74–79.

Ковальзон В. М. Стресс, сон и нейропептиды // Природа. 1999. № 5. С. 63–70.

Ковальзон В. М. Стресс, эмоциональность и парадоксальный сон: двадцать лет спустя // Нейронауки. 2006. № 2 (4). С. 3–7.

Ковальзон В. М., Цибульский В. Л. Депривация парадоксального сна, стресс и эмоциональность у крыс // ЖВНД. 1984. Т. 34. С. 117–124.

Лежандр Р., Пьерон А. Исследование потребности во сне после продолжительного бодрствования // Физиология сна. М.: Изд-во Наркомздрава РСФСР. 1928. С. 113–123.

Мухаметов Л. М. Сравнительная физиология сна млекопитающих // Физиология человека и животных. Т. 31. Механизмы сна (Итоги науки и техники). М., 1986. С. 111–177.

Ониани Т. Н., Майсурадзе Л. М., Лордкипанидзе Н. Д., Ониани Л. Т. Самодепривация парадоксального сна у кошек / / ЖВНД. 1988. Т. 38. С. 266–274.

Ротенберг В. С. Адаптивная функция сна. М., 1982.

Bergmann B. M., Everson C. A., Kushida C. A. et al. Sleep deprivation in the rat. V. Energy use and mediation // Sleep. 1989. V. 12. P. 31–41.

Bergmann B. M., Kushida C. A., Everson C. A. et al. Sleep deprivation in the rat. II. Methodology // Sleep. 1989. V. 12. P. 5–12.

Borbely A. A. Approaches to sleep regulation // Endogenous sleep substances and sleep regulation / Eds. S. Inoue, A. A. Borbely. Tokyo: Japan Scientific Societies Press, 1985. P. 13–23.

Drummond S. P. A. et al. The neural basis of the psychomotor vigilance task // Sleep. 2005. V. 28. No. 9. P. 1059–1068.

Drummond S. P. A. et al. Sleep deprivation-induced reduction in cortical functional response to serial subtraction // Neuroreport. 1999. V. 10. No. 18. P. 3745–3748.

Drummond S. P. A. and Brown G. G. The effects of total sleep deprivation on cerebral responses to cognitive performance. Neuropsychopharmacology. 2001. V. 25. No. S5. P. S68–S73.

Drummond S. P. A. et al. Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. Nature. 2000. V. 403. No. 6770. P. 655–657.

Everson C. A., Bergmann B. M., Rechtschaffen A. Hypoalbuminism and anemia in totally sleep deprived rats // Sleep research /Eds. M. H. Chase, D. J. McGinty, C. O'Connor. Los Angeles: BIS/BRI, UCLA. 1988. V. 19. P. 314.

Everson C. A., Bergmann H. M., Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat. III. Total sleep deprivation // Sleep. 1989a. V. 12. P. 13–21.

Everson C. A., Gilliland M. A., Kushida C.A. et al. Sleep deprivation in the rat. IX. Recovery // Sleep. 1989b. V. 12. P. 60–67.

Everson C. A., Wehr T. A. Nutritional and metabolic adaptations to prolonged sleep deprivation in the rat // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 1993. V. 264. P. 376–387.

Everson C. A. Functional consequences of sustained sleep deprivation in the rat // Behav. Brain Res. 1995. V. 69. P. 43–54.

Everson C. A., Toth L. A. Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2000. V. 278. V. 905–916.

Everson C. A., Nowak Jr. T. S. Hypothalamic thyrotropin-releasing hormone mRNA responses to hypothyroxinemia induced by sleep deprivation // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2002. V. 283. P. 85–93.

Everson C. A., Crowley W. R. Reductions in circulating anabolic hormones induced by sustained sleep deprivation in rats // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2004. V. 286. P. 1060–1070.

Everson C. A., Laatsch C. D., Hogg N. Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2005. V. 288. P. 374–383.

Gilliland M. A., Bergmann B. M., Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat. VIII. High EEG amplitude sleep deprivation // Sleep. 1989. V. 12. P. 53–59.

Goel N., Dinges D. F. Genetic resistance to sleep deprivation // Frontiers in Neuroscience. 2009. V. 3. No. 3. P. 432.

Hennevin E., Leconte P. Etudes des relations entre le sommeil paradoxal et les processes d'acquisition // Physiol. Behav. 1977. V. 18. P. 307–319.

Horne J. A. A review of the biological effects of total sleep deprivation in man // Biol. Psychol. 1978. V. 7. P. 55–102.

Kovalzon V. M., Tsibulsky V. L. REM sleep deprivation, stress and emotional behavior in rats // Behav. Brain Res. 1984. V. 14. P. 235–245.

Kushida C. A., Bergmann B. M., Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat: IV. Paradoxical sleep deprivation // Sleep. 1989. V. 12. P. 22–30.

Meddis R. The evolution of sleep // Sleep mechanisms and functions / Ed. A. Mayes. Wokingham, Berkshire: Van Nostrand Reinhold, 1983. P. 57–106.

Naitoh P. Sleep deprivation in human subjects: a reappraisal // Waking Sleeping. 1976. V. 1. P. 53–60.

Oniani T. N., Lortkipanidze N. D. Effect of paradoxical sleep deprivation on learning and memory // Нейрофизиология мотиваций, памяти и цикла бодрствование–сон. Тбилиси, 1985. С. 136–213.

Rechtschaffen A., Bergmann B. M. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. // Behav. Brain Res. 1995. V. 69. P. 55–63.

Rechtschaffen A., Bergmann B. M., Everson C. A. et al. Sleep deprivation in the rat. I. Conceptual issues // Sleep. 1989a. V. 12. P. 1–4.

Rechtschaffen A., Bergmann B. M., Everson C. A. et al. Sleep deprivation in the rat. X. Integration and discussion of the findings // Sleep. 1989b. V. 12. P. 68–87.

Rechtschaffen A., Gilliland M. A., Bergmann B. M., Winter J. B. Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats// Science. 1983. V. 221. No. 4606. P. 182–184.

Roehrs T., Carskadon M. A. et al. Daytime Sleepiness and Alterness // Principles and Practice of Sleep Medicine / Eds. M. H. Kryger, T. Roth and W. C. Dement. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005. P. 39–50.

Spiegel K., Tasali E., Penev P., Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite // Annals Intern. Med. 2004. V. 141. No. 11. P. 846–850.

Van Luijtelaar E. L. J. M. Paradoxical sleep: deprivation studies revisited. Wijchen, Meppel: Krips Repro. 1986.

Vogel G. W., Minter K., Woolwine B. Effects of chronically administrated drugs on animal behavior // Physiol. Behav. 1986. V. 36. P. 659–666.

Wu J. et al. Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. Am. J. Psychiat. 1999. V. 156. P. 1149–1158.

Глава 10
Обучение и память

Влияние сна на обучение и память — один из интригующих аспектов нейробиологии XXI века. Возможно ли обучение во сне? Можно ли улучшить обучение чему-либо, воздействуя на последующий после сеанса обучения сон? Связаны ли различные виды памяти со структурой естественного сна? Все эти вопросы бурно обсуждаются в текущей научной литературе, при этом высказываются прямо противоположные мнения (см. список литературы в конце главы). Мы предлагаем читателю кратко ознакомиться с некоторыми новейшими достижениями науки в этой области, но прежде нужно рассказать о том, что такое память — важнейший элемент обучения.

Что такое «память»?

Как сон не является простым и однородным процессом, так и понятие «память» суть совокупность целого ряда явлений[1] (рис. 10.1). В первую очередь память подразделяется на декларативную и недекларативную. Декларативная память — это способность сознательно воспроизводить информацию, основанную на определенных фактах (знание «чего-то»). Декларативная память, в свою очередь, подразделяется на эпизодическую (автобиографическую память на события прошлой жизни индивидуума) и семантическую (память обо всем вообще, не связанная с какими-то конкретными событиями). Предполагается критически важное участие в декларативной памяти структур средневисочной доли, в особенности гиппокампа. Гиппокамп, как полагают, создает временной код для хранящейся в коре мозга информации, а также связывает следы различных ощущений в единые события.

В отличие от декларативной памяти, недекларативная память — это бессознательная память. Она включает процедурную

---

1 Stickgold, Walker, 2007; Walker, Stickgold, 2004, 2006.

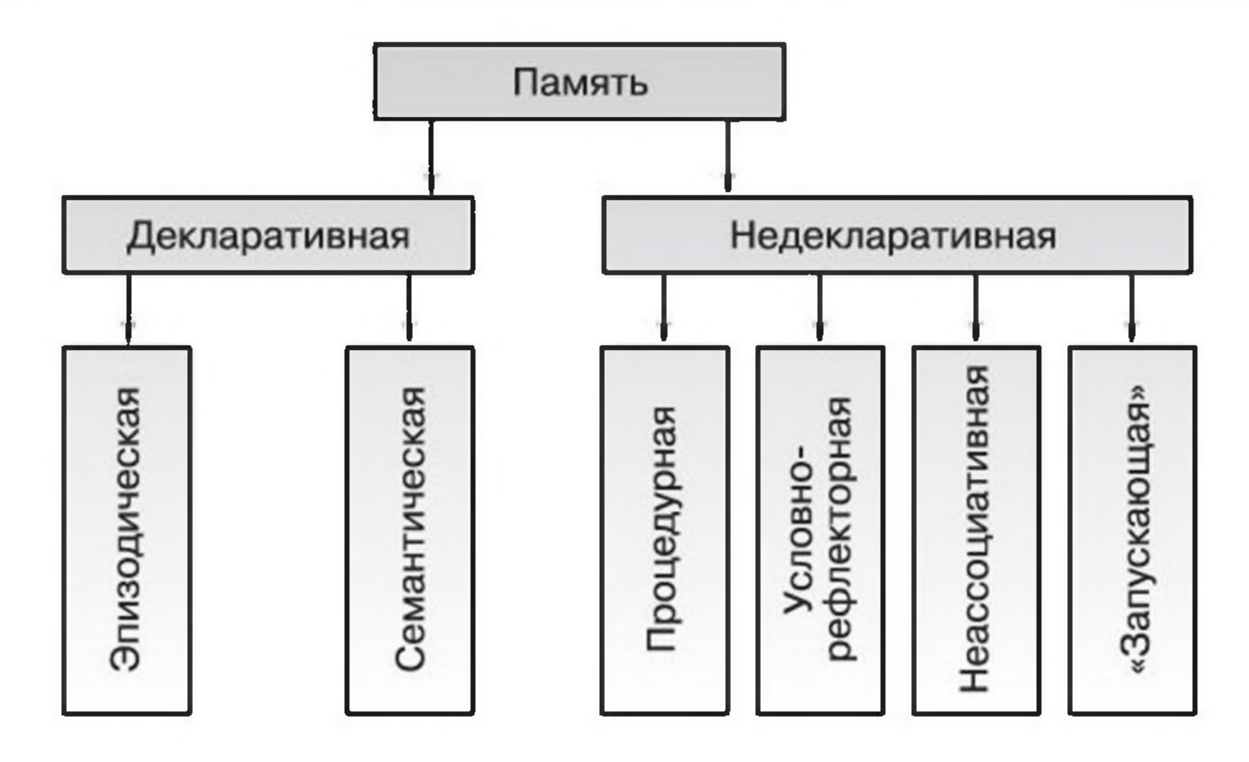


Рис. 10.1. Виды памяти

память (знание «как»), например, обучение различным новым движениям (в спорте и т.п.), привычные движения и навыки, неосознанное обучение (подражание) и некоторые другие виды памяти (условно-рефлекторную, неассоциативную и «запускающую»). Считается, что процедурная память в меньшей степени зависит от гиппокампа и других структур средневисочной доли. Однако в целом нейрофизиологические механизмы памяти изучены значительно слабее, чем изложенные в предыдущих главах механизмы сна, под каждым из которых имеется надежная нейроанатомическая, нейрофизиологическая и нейрохимическая основа. Более того, в реальной жизни отдельные виды памяти в изолированном виде практически никогда не проявляются. Например, обучение иностранному языку требует вовлечения целого блока различных «памятей», от недекларативной памяти о процедурных двигательных программах, связанных с артикуляцией, и запоминания грамматических правил и структур, до декларативной памяти, связанной с подбором нужных слов. Трудно себе представить, чтобы все эти виды памяти включались одновременно в ходе обучения, и здесь может быть особенно существенной роль последующего сна.

Так же как развитие сна характеризуется цикличностью, так и процесс запоминания проходит во времени целую серию определенных последовательных стадий: кодирования, интеграции,

транслокации и консолидации (рис. 10.2). Кодирование предполагает создания внутримозговой модели запоминаемого события или явления. Стадия консолидации, наиболее важная из всех последующих, подразделяется, в свою очередь, на подстадии стабилизации и усиления. Затем след памяти может либо извлекаться, либо затухать со временем. Если извлечение следа памяти происходит слишком поздно, память вновь теряет свою стабильность, и для ее укрепления требуется повторный период консолидации — реконсолидация. Классический термин «консолидация» подразумевает процесс, при котором след памяти с течением времени становится все более и более устойчивым к интерференции со стороны конкурентных или деформирующих память факторов, даже в отсутствие повторных запоминаний того же самого объекта (или действия). Таким образом, *консолидация делает след памяти более стабильным.* Большинство видов памяти *требует* консолидации после кодирования, но, похоже, что все же не все заучиваемые задачи *сразу* устойчивы к конкурентной интерференции, и не все проявляют признаки время-зависимой консолидации.

Недавние исследования расширили понятие консолидации. Теперь представляется, что консолидация не только стабилизирует память, но также и усиливает ее — причем эти два процесса могут быть физически различны. Стабилизирующая подстадия протекает во время бодрствования, а усиливающая — главным образом (если не исключительно) во время сна, либо восстанавливая уже затертые следы памяти, либо формируя дополнительное обучение, причем в обоих случаях не требуется повторного предъявления запоминаемого материала. Таким образом, консолидация, по-види-

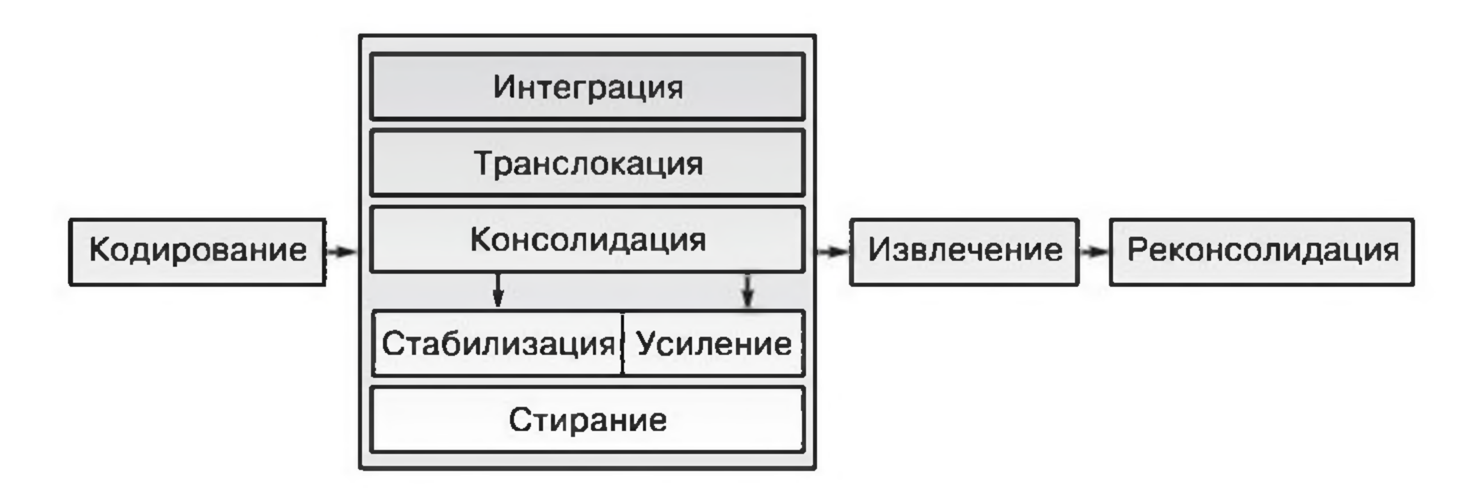


Рис. 10.2. Стадии формирования и извлечения «следа памяти»

мому, является результатом двух отдельных процессов, каждый из которых может происходить в определенные периоды бодрствования, в определенные фазы и стадии сна.

После первоначальной стабилизации след памяти может храниться неопределенно долгое время — от нескольких суток до многих лет, и в любой момент может подвергнуться извлечению. Однако в настоящее время многие исследователи сходятся относительно того, что сам процесс извлечения дестабилизирует след памяти, так что он опять становится лабильным и способным распадаться. Было выдвинуто предположение о существовании процесса *реконсолидации*, который вновь переводит след памяти в стабильную форму. Если же нестабильный след памяти не проходит процесса реконсолидации, он может довольно быстро распасться.

Среди других процессов, вовлеченных в формирование следов памяти, нужно отметить такие, как интеграция и ассоциация, т.е. включение недавно приобретенной информации в прошлый опыт и познания субъекта; транслокация, т.е. анатомическая реорганизация следов памяти в мозге; а также активное стирание следов. Причем все эти явления проходят без участия сознания, без дополнительной тренировки или предъявления первоначальных стимулов, так что их тоже можно отнести к процессам, связанным, в конечном счете, с консолидацией следов памяти. Интересно, что различные гипотезы предполагают участие сна во *всех* этих процессах. Проиллюстрируем это на примерах.

Сон и память

Вот как воздействует депривация (лишение) сна на кодирование эмоционального и неэмоционального материала в декларативной памяти. Использованы две группы здоровых испытуемых — экспериментальная и контрольная (рис. 10.3). Обеим группам испытуемых предлагали выучить различные слова, среди которых были эмоционально-позитивные, эмоционально-негативные и нейтральные. Затем экспериментальную группу подвергали депривации сна в течение полутора суток, а контрольные испытуемые спали нормально. Затем обе группы тестировали на запоминание заученных слов. Лишенные сна испытуемые воспроизвели на 40% меньше слов, чем испытуемые контрольной группы. Это показывает нарушение

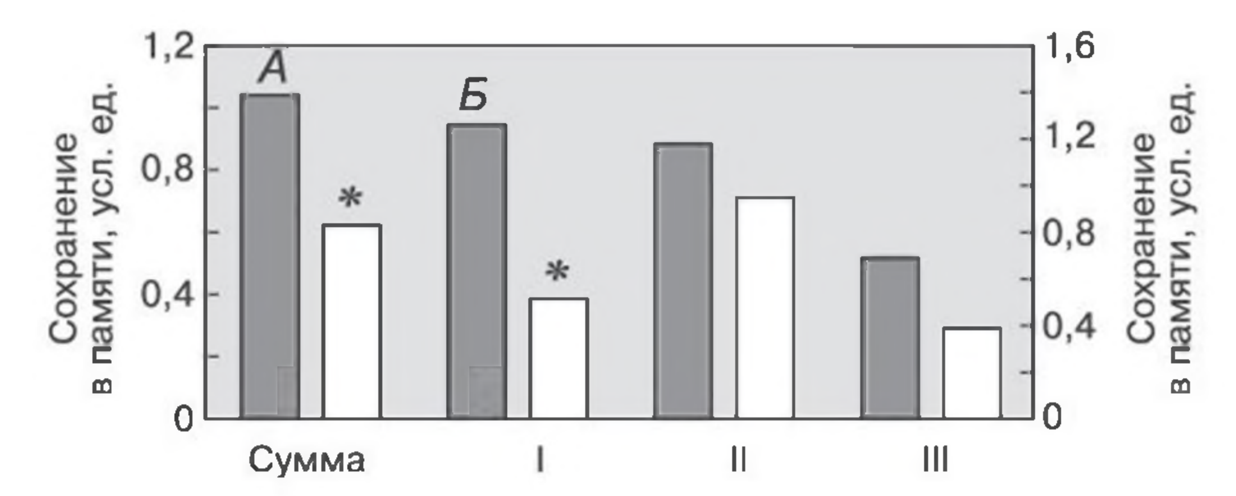


Рис. 10.3. Воздействие 36-часовой депривации сна на кодирование декларативной памяти человека. *А* — весь запоминаемый материал (эмоциональный и неэмоциональный) собран вместе; *Б* — эффекты, возникающие в случае если запоминаемый материал разделен на эмоционально-позитивный (I), негативный (II) и нейтральный (III). Темные столбики — контрольная группа испытуемых; светлые — группа, лишенная сна.

Источник: Walker, Stickgold, 2006.

формирования декларативной памяти под воздействием депривации сна. Когда данные были разделены на три группы в соответствии с эмоциональностью предъявленного к запоминанию материала (слов), то было обнаружено, что, хотя ухудшение запоминания происходило во всех трех группах слов, но степень этого нарушения была различной. В контрольной группе запоминание эмоциональных слов происходило успешнее, чем нейтральных, в полном соответствии с хорошо установленным положением, в соответствии с которым переживание эмоций облегчает кодировку следов памяти. Однако в экспериментальной группе, подвергшейся лишению сна, наблюдалось сильное нарушение кодировки с последующим ослаблением фиксации следа памяти по отношению к нейтральным и, в особенности, эмоционально-позитивным словам. В последнем случае отмечалось 60%-ное ухудшение воспроизведения в экспериментальной группе по сравнению с контрольной. Еще более удивительна выявленная в этом исследовании устойчивость к депривации сна памяти на эмоционально-негативные слова, которая снижалась очень незначительно и статистически недостоверно (см. рис. 10.3).

А вот результаты экспериментов на подопытных животных. Здесь изучали особый ферментный белок, так называемую «киназу, регулируемую внеклеточными сигналами», имеющий сокра-

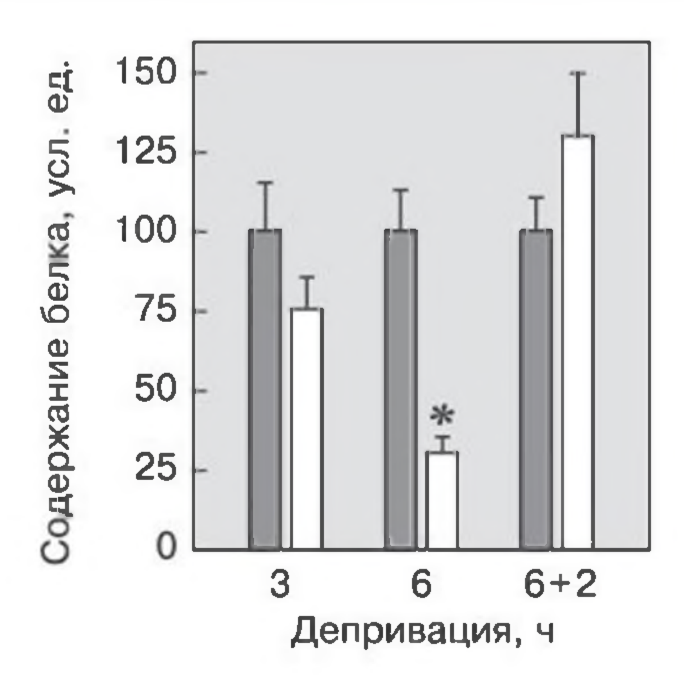


Рис. 10.4. Уровень белка pERK2, связанного с обучением и памятью, в гиппокампе крыс. После шести часов депривации уровень белка значительно снижался, но через два часа восстановительного сна возвращался к норме. Темные столбики — контрольная группа, светлые — животные, лишенные сна.

Источник: Walker, Stickgold, 2006.

щенное английское наименование ERK. Считается, что этот белок имеет особое отношение к механизмам гиппокамп-зависимого обучения и памяти. Когда лабораторные крысы обучались поиску выхода из лабиринта через 3 и 6 ч лишения сна, то значительное нарушение обучаемости после 6-часовой депривации сочеталось со значительным падением уровня гиппокампального ERK. (После 3 ч депривации эти изменения были менее значительны.) Достаточно было дать крысам отоспаться всего 2 ч, чтобы кодирование декларативной памяти и гиппокампальный ERK вернулись к норме (рис. 10.4).

Интересные данные были получены в исследованиях, связанных с процедурной памятью. Испытуемые обучались игре на пианино в 10 ч утра. При проверке в 10 ч вечера никакого улучшения игры не было обнаружено. Однако на следующее утро в 10 ч отмечалось значительное улучшение (рис. 10.5, *слева*). Если же обучение проводилось в 10 ч вечера, то значительное улучшение отмечалось на следующее утро в 10 ч, но при проверке в тот же день в 10 ч вечера никакого дальнейшего улучшения уже не было (рис. 10.5, *справа*). При этом оказалось, что степень улучшения выполнения этой двигательной задачи за ночь связана с процентом стадии 2 медленного сна (легкий сон) в последней, четвертой

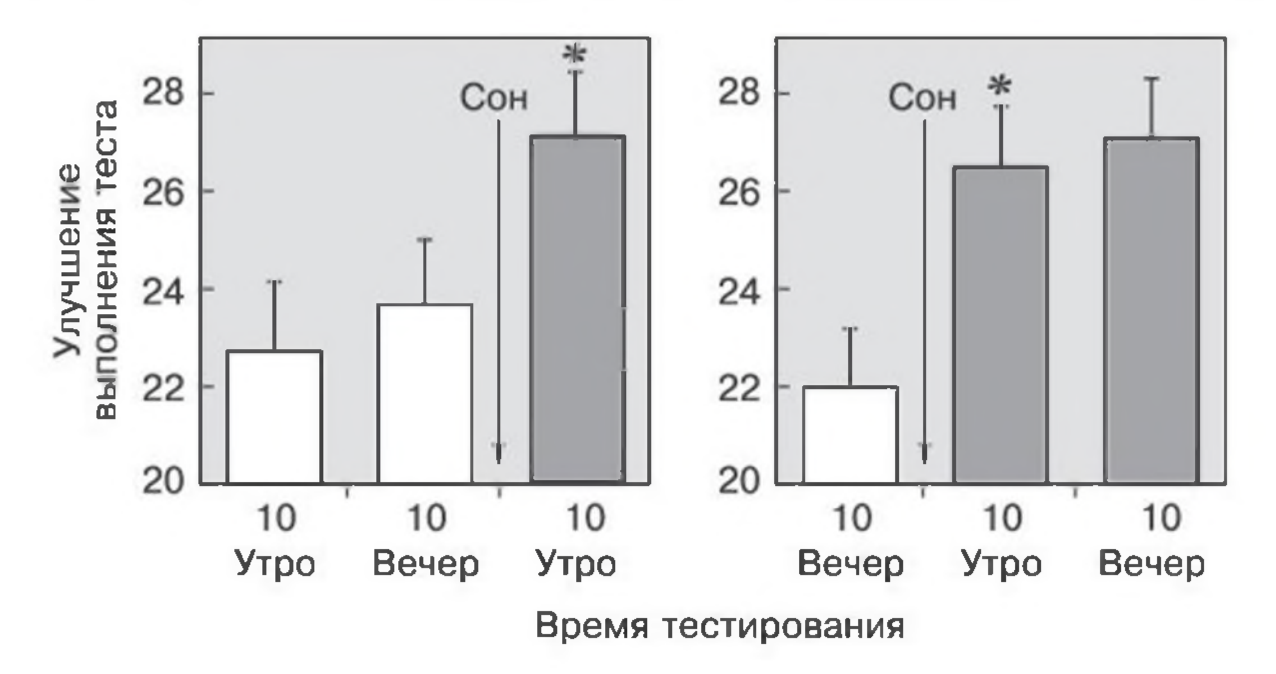


Рис. 10.5. Процедурная память на движения и сон у человека. *Слева* — вначале бодрствование. У испытуемых, обученных утром (светлый столбик), выполнение теста через 12 ч бодрствования не улучшалось. Однако при повторном тестировании после ночного сна (темный столбик) отмечается значительное улучшение. *Справа* — вначале сон. У испытуемых после обучения в 10 ч вечера (светлый столбик) показатели тестирования значительно улучшились после ночного сна (темный столбик), однако последующие 12 ч бодрствования (темный столбик) больше не изменили выполнения. Обозначения — как на рисунке слева.
Источник: Walker, Stickgold, 2006.

четверти ночи, т.е. в период, непосредственно предшествующий утреннему пробуждению. Причем это утреннее улучшение относится именно к заученному упражнению и только к той руке, которая участвовала в обучении.

В другой серии исследовали роль дневного сна в реализации обучения, связанного с процедурной памятью. Две группы испытуемых утром обучались работе с клавиатурой (рис. 10.6). Одна группа оставалась бодрой весь день, а другой разрешали поспать после обеда час-полтора. При вечернем тестировании участники «спавшей» группы показали увеличение скорости печатания на 16%, в то время как участники «бодрой» группы никакого улучшения не продемонстрировали. Однако при тестировании на следующее утро участники «бодрой» группы показали резкое улучшение выполнения теста, догнав «спавшую» группу! Для успешного обучения новым навыкам нужно обязательно поспать, и неважно, днем вы спали, или ночью.

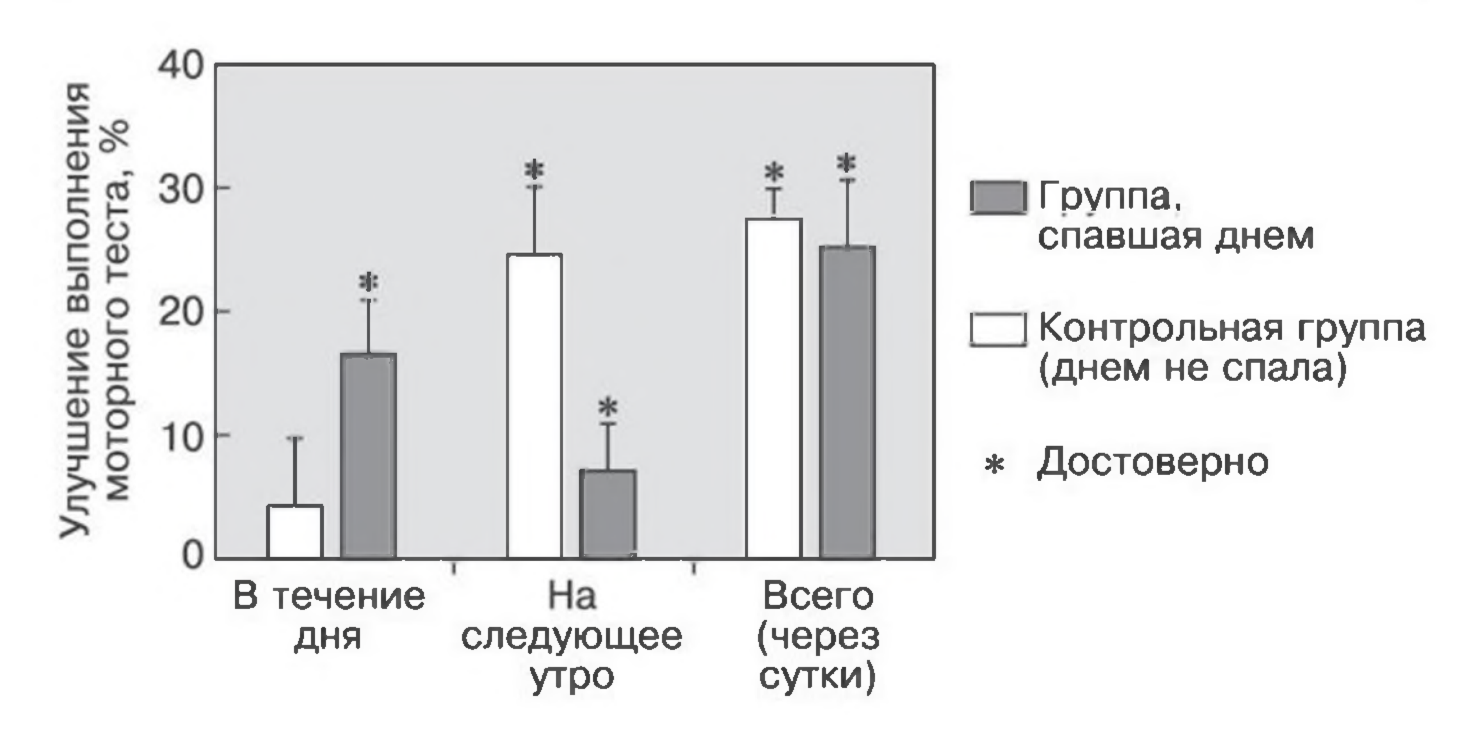


Рис. 10.6. Влияние дневного сна на процедурную память, связанную с двигательной активностью.
Источник: Walker, Stickgold, 2006.

Использование новейшего метода функциональной магнито-резонансной томографии (фМРТ) позволило выявить реорганизацию и транслокацию следов памяти после ночного сна по сравнению с 12-часовым периодом бодрствования (рис. 10.7). Испытуемые должны были ставить определенные метки в предъявляемых на экране картинках с помощью нажатия на кнопку. После ночи сна были обнаружены участки активации в правой первичной двигательной коре (*A*), в левом полушарии мозжечка (*B*) — это две области, связанные более точным и быстрым манипулированием; в правом гиппокампе (*C*) и в правой медиальной префронтальной коре (*D*) — это области, связанные с контролем за точной последовательностью выполняемых движений. Снижение активности было обнаружено с обеих сторон в теменной коре (*E*) — что, возможно, отражает снижение необходимости контроля сознания за пространственным перемещением объекта, которое стало опознаваться автоматически; в левой инсулярной коре (*F*), левом височном полюсе (*G*) и в левой фронто-полярной области (*H*). Последние три области тесно связаны с лимбической (эмоциональной) системой мозга, и снижение их активности связано, очевидно, также с тем, что выполнение двигательной задачи стало более автоматизированным, менее эмоциональным. В целом эти результаты свидетельствуют о том, что обучение двигательной задаче,





Рис. 10.7. Трехмерные результаты сканирования и виртуальные срезы мозга после ночного сна. *A* — первичная двигательная кора, *B* — левое полушарие мозжечка, *C* — правый гиппокамп, *D* — правая медиальная префронтальная кора, *E* — теменная кора, *F* — левая поясная кора, *G* — левый височный полюс, *H* — левая фронтополярная область. После ночного сна в областях *A*, *B*, *C* и *D* обнаружены участки активации (красный цвет, см. цветную вклейку 2, рис. 39), а в областях *E*, *F*, *G* и *H* — снижение активности (синий цвет). Это говорит о том, что обучение двигательной задаче связано с реорганизацией следов памяти по всему мозгу.

Обозначения: Л — левая сторона; П — правая сторона.

Источник: Walker, Stickgold, 2006.

требующее включения процедурной памяти, связано с обширными пластическим реорганизациями следов памяти по всему мозгу. Такая реорганизация приводит к тому, что после сна выполнение данной задачи становится более быстрым, более аккуратным, более автоматическим.

А вот пример участия *быстрого* сна в процессах обучения и памяти. В этих опытах были использованы две группы крыс, одна из которых (контрольная) находилась в течение трех часов в конце темного (активного) периода суток в обычных клетках, а вторая — в сложном лабиринте, в условиях так называемой «обогащенной» среды, активирующей механизмы обучения и памяти у животных. Показано, что такая процедура не только увеличивает процент быстрого сна в последующей записи, но также значительно усиливает синтез белка одним из «немедленных ранних генов», называемым zif-268, включающимся в ходе обучения, причем это усиление происходит именно в быстром сне. У контрольной группы животных активность этого гена, его экспрессия, ослабляется в медленном сне и сохраняет этот пониженный уровень в быстром сне (рис. 10.8).

Таким образом, получены многочисленные результаты как психофизиологических исследований на здоровых испытуемых, так и экспериментов на подопытных животных, которые, казалось бы, убедительно доказывают роль сна в консолидации разных видов памяти. Разработаны теории, связывающие гиппокамп-зависимую память с медленным, а независимую от гиппокампа — с быстрым сном. Считается, что во время медленного сна происходит повторная реактивация тех гиппокампально-неокортикальных нейронных цепочек, которые были задействованы в ходе обучения в предшествующем бодрствовании. На фоне минимальной холинергической активации в этом состоянии происходит координация реактивации и перераспределения гиппокамп-зависимой памяти по неокортикальным зонам, что проявляется в динамике активности медленных волн, веретен и так называемых «зубчиков» (ripples). А во время быстрого сна, как свидетельствуют эксперименты на лабораторных грызунах, происходит консолидация этой новой информации, ее перевод в долговременную память, когда на фоне мощного выброса ацетилхолина в мозге и максимальной активации гиппокампального тета-ритма повышается экспрессия немедленных ранних генов, связанная с местным изме-

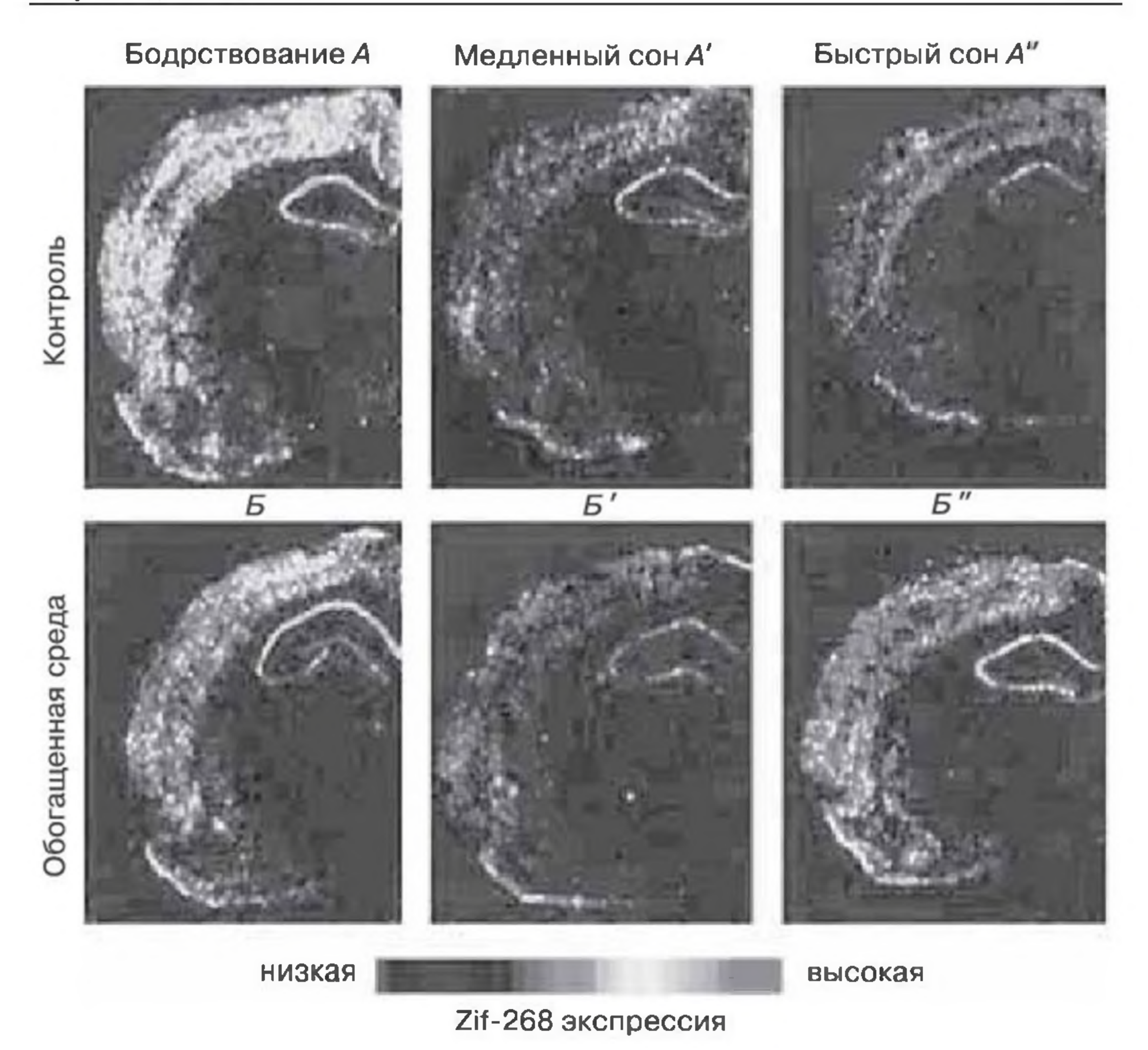


Рис. 10.8. Экспрессия «немедленного раннего гена» zif-268 в цикле «бодрствование–сон» у крыс. Репрезентативные радиоавтограммы фронтальных коронарных срезов для каждой из исследованных групп. В контроле экспрессия прогрессивно падает от бодрствования (*А*) к медленному (*А*′) и быстрому сну (*А*″). Однако у животных в условиях обогащенной среды уровень экспрессии падает от бодрствования (*Б*) к медленному сну (*Б*′), но возрастает от медленного сна к быстрому (*Б*″). Эффект особенно заметен в коре мозга и гиппокампе.

Источник: Walker, Stickgold, 2004.

нением пластичности. Предполагается, что это может способствовать последующей синаптической консолидации памяти в коре. Наконец, выдвинуто предположение о том, что именно быстрому сну мы обязаны такому феномену, известному каждому, как постепенное ослабление эмоционального компонента памятного следа, когда само событие сохраняется в памяти во всех деталях,

но чувства, с ним связанные, уже не воспроизводятся (Walker, 2009).

Однако в последние годы данные по связи механизмов сна, с одной стороны, и механизмов обучения и памяти — с другой, подвергаются серьезной критике (Sheth et al., 2009; Siegel, 2001, 2005; Siegel, Vertes, 2005; Vertes, 2004; Vertes, Eastman, 2000; Vertes, Siegel, 2005). Одни исследователи считают, что сон вообще играет лишь пассивную (хотя и позитивную) роль в запоминании, снижая уровень интерференции (Sheth et al., 2009). Другие отрицают роль именно *быстрого сна* в реализации памяти и обучения, приводя следующие аргументы (Siegel, 2001, 2005; Vertes, Eastman, 2000).

Во-первых (поведенческий аргумент), все результаты опытов, полученные с помощью депривации быстрого сна «методом островков», не могут быть признаны убедительными из-за неадекватности этой методики (см. предыдущую главу).

Во-вторых (фармакологический аргумент), все три основных класса антидепрессантов — ингибиторы МАО, «трициклики» и ингибиторы обратного захвата серотонина — полностью (или очень значительно) подавляют быстрый сон, но не нарушают обучаемости и памяти ни у больных, ни у подопытных животных.

В-третьих (клинический аргумент), имеется несколько сообщений о больных с билатеральными разрушениями в области моста, у которых полностью и, по-видимому, навсегда исчезал быстрый сон. Никаких жалоб на нарушения памяти и обучаемости эти пациенты никогда не предъявляли, сохраняя, после определенного периода неврологического восстановления, нормальное качество жизни.

В-четвертых, результаты нейросканирования подтверждают, что переживание эмоционально окрашенных сновидений в быстром сне (то есть, *извлечение* образов и событий из долговременной памяти), видимо, действительно происходит, но механизмы *фиксации этих образов, запоминания сновидений* при этом остаются подавленными (о чем рассказывалось в гл. 2). Об этом же свидетельствуют и данные, показывающие, что спонтанный выброс (или введение извне) кортизола у здоровых испытуемых *подавляет* механизмы памяти через посредство глюкокортикоидного рецептора. А поскольку суточ-

ный пик секреции кортизола совпадает в норме с предутренним пиком быстрого сна, то эта фаза сна сочетается с *подавлением* механизмов памяти (Born, Wagner, 2004). Частичный ответ на эту критику содержится в обзоре (Walker, Stickgold, 2004).

Доктор Карлайл Смит (Carlyle Smith), ведущий специалист в области изучения взаимосвязи сна с консолидацией памяти, обозревая свои собственные многолетние результаты и сопоставляя их с рядом отрицательных данных, опубликованных в мировой литературе в последние годы, пришел к выводу, что сон *не играет* существенной роли в консолидации, по крайней мере, *декларативной* памяти. Вот что он писал в этой связи: «Декларативная память — это такая значительная часть всей нашей памяти, что, казалось бы, можно найти ее связь с чем угодно… Однако, что бы я ни делал со своими испытуемыми — тотально ли лишал их сна, избирательно ли быстрой или медленной фазы — я никогда не наблюдал различий с контрольными испытуемыми, которые нормально спали» (цит. по: Siegel, 2005).

Дискуссии на тему «Сон, обучение и память» проводились на страницах журналов *Behavioral and Brain Sciences* в 2000 и 2005 гг., *Science* в 2001 г., *Neuron* в 2004 г., на 17-м ежегодном собрании Американского общества по изучению сна в 2003 г. и других конференциях. Хотя исследователи, отрицающие роль сна в формировании следов памяти, всегда оказывались в меньшинстве по сравнению с «оптимистами», считающими эту роль важнейшей или даже единственной для медленного и/или быстрого сна, понятно, что такие вопросы голосованием не решаются. Критики справедливо обвиняют апологетов взаимосвязи памяти и сна в игнорировании или, во всяком случае, недостаточном внимании, уделяемом их контраргументам (Siegel, Vertes, 2005). Будущие исследования разрешат этот спор.

Литература

Axmacher N. et al. Memory processes during sleep: beyond the standard consolidation theory // Cell. Mol. Life Sci. 2009. V. 66. P. 2285–2297.

Born J., Rasch B., Gais S. Sleep to remember // Neuroscientist. 2006. V. 12. No. 5. P. 410–424.

Born J., Wagner U. Memory consolidation during sleep. Role of cortisol feedback // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2004. V. 1032. P. 198–201.

Cartwright R. D. The role of sleep in changing our minds: A psychologist's discussion of papers on memory reactivation and consolidation in sleep // Learn. Mem. 2004. V. 11. P. 660–663.

Diekelmann S., Born J. The memory function of sleep // Nature Reviews Neuroscience. 2010. V. 11. P. 114–126.

Ellenbogen J. M., Payne J. D., Stickgold R. The role of sleep in declarative memory consolidation: passive, permissive, active or none? // Curr. Opin. Neurobiol. 2006. V. 16. P. 716–722.

Gais S., Born J. Declarative memory consolidation: Mechanisms acting during human sleep // Learn. Mem. 2004. V. 11. P. 679–685.

Kopasz M. et al. Sleep and memory in healthy children and adolescents — A critical review // Sleep Medicine Reviews. 2010. V. 14. P. 167–177.

Paller K. A., Voss J. L. Memory reactivation and consolidation during sleep // Learn. Mem. 2004. V. 11. P. 664–670.

Ribeiro S., Nicolelis M. A. L. Reverberation, storage, and postsynaptic propagation of memories during sleep // Learn. Mem. 2004. V. 11. P. 686–696.

Sheth B. R., Nguyen N., Janvelyan D. Does sleep really influence face recognition memory? // PLoS ONE. 2009. V. 4. No. 5. P. e5496.

Siegel J. M. The REM sleep memory consolidation hypothesis // Science. 2001. V. 294. P. 1058–1063.

Siegel J. M. The incredible shrinking sleep-learning connection // Behavioral and Brain Sciences. 2005. V. 28. No. 1. P. 82–83.

Siegel J. M., Vertes R. P. Rebuttal // Sleep. 2005. V. 28. No. 10. P. 1232–1233.

Stickgold R., Walker M. P. Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? // Trends in Neurosciences. 2005. V. 28. No. 8. P. 408–415.

Stickgold R., Walker M. P. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation // Sleep Medicine. 2007. V. 8. P. 331–343.

Vertes R. P., Eastman K. E. The case against memory consolidation in REM sleep // Behav. Brain Sci. 2000. V. 23. No. 6. P. 867–876.

Vertes R. P. Memory consolidation in sleep: dream or reality // Neuron. 2004. V. 44. P. 135–148.

Vertes R. P. Sleep is for rest, waking consciousness is for learning and memory of any kind // Behav. Brain Sci. 2005. V. 28. P. 86.

Vertes R. P., Siegel J. M. Time for the sleep community to take a critical look at the purported role of sleep in memory processing // Sleep. 2005. V. 28. No. 10. P. 1228–1229.

Walker M. P. A refined model of sleep and the time course of memory formation // Behav. Brain Sci. 2005. V. 28. P. 51–64. Discussion. P. 64–104.

Walker M. P. REM, dreams and emotional brain homeostasis // Front. Neurosci. 2009. V. 3. No. 3. P. 442–443.

Walker M. P., Stickgold R. Sleep-dependent learning and memory consolidation // Neuron. 2004. V. 44. P. 121–133.

Walker M. P., Stickgold R. Sleep, memory, and plasticity // Annual Review of Psychology. 2006. V. 57. P. 139–66.

Walker M. P., Stickgold R. Overnight alchemy: sleep-dependent memory evolution // Nature Reviews Neuroscience. 2010. V. 11. P. 218–219.

Winson J. To sleep, perchance to dream // Learn. Mem. 2004. V. 11. P. 659.

Глава 11
Сон и гормоны

На рисунке 11.1 схематически и упрощенно представлены центральные механизмы, вовлеченные в регуляцию временных характеристик секреции гормонов аденогипофиза на протяжении суток. Как уже рассказывалось в гл. 6, все ритмические физиологические, в том числе эндокринные, процессы в организме млекопитающих подчиняются двум биологическим часам, расположенным в головном мозге. Одни из них, называемые циркадианным ритмоводителем, или «процессом С» («Це», от слова циркадианный), подобны часам со стрелками, отсчитывающими время суток 24 ч независимо от состояния организма, локализованы в парных супрахиазмальных ядрах (СХЯ) переднего гипоталамуса. Вторые, называемые гомеостатом «бодрствования–сна», или «процессом S» (от англ. *sleep* — сон), подобны песочным часам, переворачивающимся каждый раз, как мы засыпаем и просыпаемся, независимо от времени суток. Локализация и устройство второго механизма остаются неизвестными, но само существование этого гомеостата не вызывает сомнений.

Модуляция тропной гормональной активности аденогипофиза опосредуется пульсирующими выбросами пептидных факторов — либеринов и статинов — нейросекреторными ядрами гипоталамуса. Реализация пептидных факторов находится под контролем обоих биологических часов, а также под влиянием других ритмических и неритмических явлений, возникающих в течение периода активности данного организма, таких, как изменения положения тела, стресс, потребление пищи, двигательная активность и физическая нагрузка. Альтернативная связь обоих биологических часов организма с периферическими эндокринными органами осуществляется через посредство вегетативной нервной системы. Циркадианная система и пульсирующая нейросекреторная активность гипоталамуса, в свою очередь, находятся под тормозным контролем эпифизарного мелатонина, выделяющегося в темное время суток.

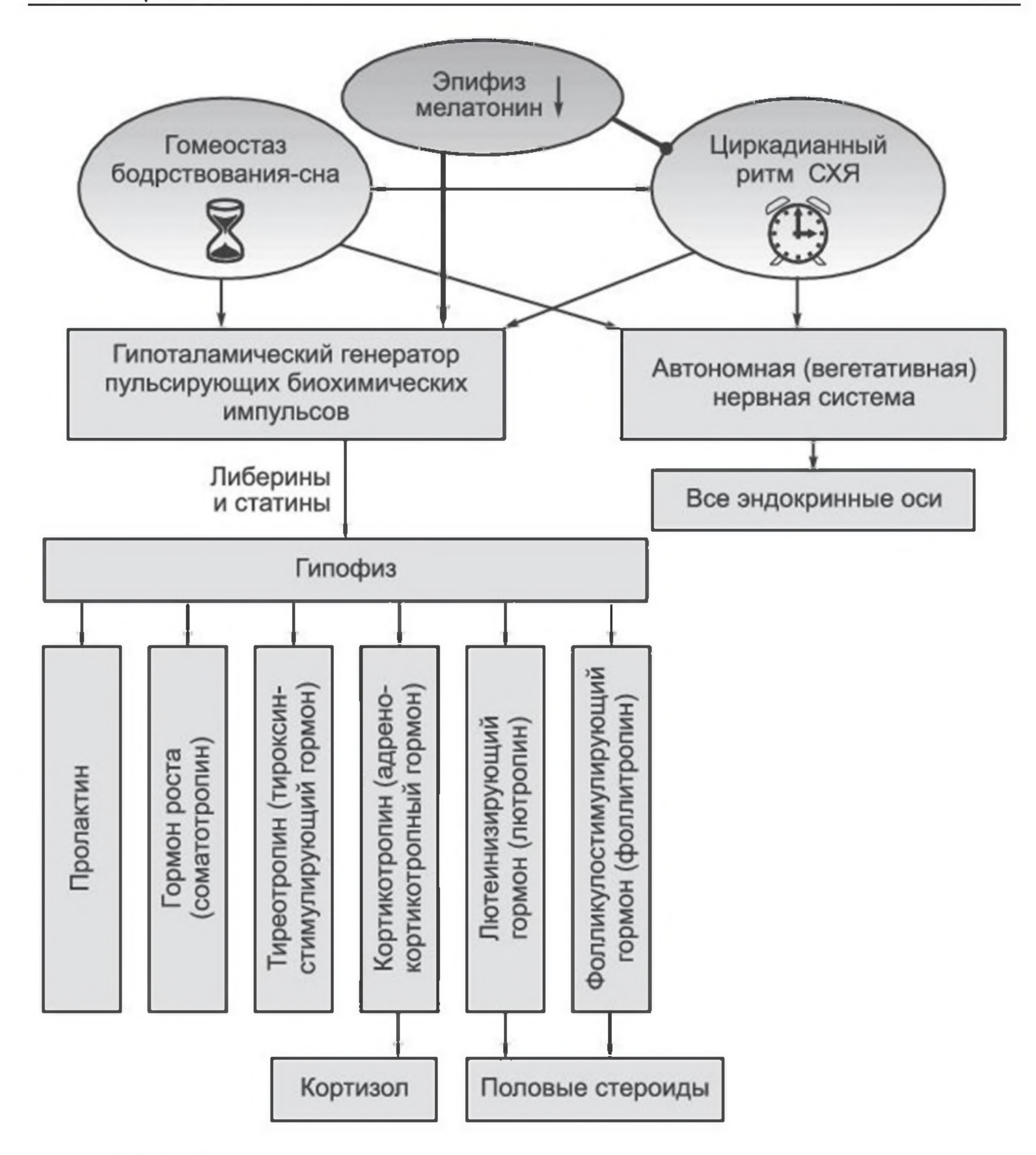


Рис. 11.1. Биологические часы и эндокринная регуляция

В конце 1980-х годов казалось, что связь выброса основных гормонов с внутрисуточными биоритмами и циклом «бодрствование–сон» у человека изучена досконально. Многочисленными исследованиями было показано, что в первую половину ночи, когда преобладает дельта-сон, активна ось гормона роста — соматолиберин и соматотропин, а выброс соматостатина и активность оси гормонов стресса — подавлены. Во вторую же половину ночи, когда преобладает быстрый сон, наоборот, подавлена ось гормона роста, выбрасываются соматостатин и гормоны стресса — кор-

тиколиберин, кортикотропин и кортикостероиды (у человека — главным образом кортизол). У мужчин и крыс-самцов кортиколиберин, активируя ось стресса, подавляет ось гормона роста, усиливает бодрствование, подавляет сон. Соматолиберин, наоборот, активируя ось соматоропина, подавляет ось стресса и бодрствование, и усиливает сон. Недавно выяснилось, однако, что у женщин соматолиберин подавляет сон и активирует ось стресса. Таким образом, у мужчин наблюдается реципрокность во взаимодействии осей гормона роста и гормонов стресса, а у женщин — синергизм (рис. 11.2). Надо сказать, что гормональная регуляция у женщин отличается большим своеобразием, отнюдь не сводящимся лишь к циклической циркуляции половых стероидов. Однако особенности женской эндокринологии, в частности, взаимосвязь с суточными ритмами и циклом «бодрствование–сон», стали серьезно изучаться лишь в последние годы (Dzaja et al., 2005). Связь выброса гормонов — соматотропина, кортизола, пролактина, тиреотропина, тестостерона, ренина, инсулина, лептина и грелина — с суточными ритмами и циклом «бодрствование–сон» у здоровых молодых испытуемых-мужчин представлена на рис. 11.3–11.10.

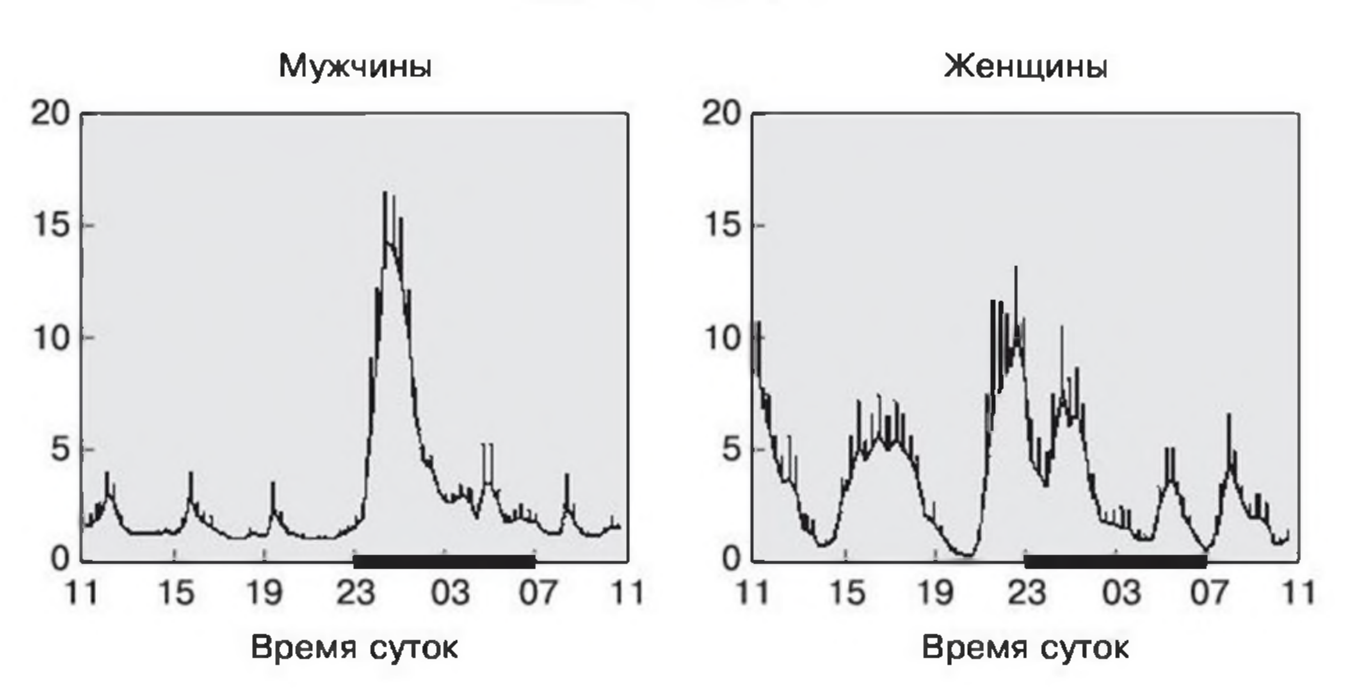


Рис. 11.2. Половой диморфизм профилей плазменной концентрации гормона роста (нг/мл) у 8 молодых здоровых испытуемых-женщин и 6 мужчин (средние значения + стандартные ошибки). Мужчины секретируют соматотропин главным образом в первую половину ночи, когда преобладает дельта-сон, а женщины — круглые сутки.

Источник: Buxton et al., 2002.



Рис. 11.3. Усредненный (+стандартные ошибки) профиль гормона роста в группе из 8 молодых здоровых испытуемых-мужчин в исследовании с 12-часовым сдвигом цикла «бодрствование–сон»

По протоколу первые 53 ч исследования включали 8 ч обычного сна (черный прямоугольник на оси времени слева), за которыми следовали 28 ч без сна (одна ночь депривации, светлый прямоугольник) и 8 ч «отдачи» в дневное время (серый прямоугольник справа). Видно, что суточный профиль плазменного уровня гормона роста представляет собой стабильно низкий фоновый уровень, резко прерываемый вспышками секреции. Наиболее выраженная пульсация возникает вскоре после начала сна. Если сдвигать период сна на непривычное время, то главный пик секреции соматотропина также смещается вместе с ним. Таким образом, на первый взгляд, секреция соматотропного гормона регулируются циклом «бодрствование–сон». Однако, если испытуемых лишать сна, но позволять находиться в расслабленном лежачем положении, гормон роста выделяется так же, как и в норме. Эти относительно недавние исследования на людях полностью подтвердили эксперименты на животных (собаках), выполненные японскими авторами еще в 1970-е годы. Они убедительно показали, что выброс гормона роста на самом деле регулируется ритмом «активности–покоя», который не полностью совпадает с циклом «бодрствования–сна».

Источник: Van Cauter, Spiegel, 1999.

Кортизол



Рис. 11.4. Тот же протокол, что и в предшествующем исследовании, был применен для изучения динамики кортизола

Секреция кортизола характеризуется пиком в ранние утренние часы, постепенным снижением в течение дня, достигающим минимума к полуночи и сменяющимся новым подъемом во вторую половину ночи. Хотя по большей части пульсации кортизола следуют за выбросами кортикотропина, некоторые кортизоловые пики могут возникать и независимо от секреции АКТГ, управляемые вегетативной нервной системой. При этом даже резкие манипуляции с циклом «бодрствования–сна» почти не затрагивают суточного профиля кортизола. Поэтому нарушения выброса кортизола играют ключевую роль в нарушениях внутрисуточных биоритмов, возникающих при трансмеридианальных авиаперелетах и сменной работе. Эксперименты на лабораторных грызунах также подтвердили, что секреция кортикостероидов связана с циркадианной ритмикой, а не с циклом «бодрствования–сна».

Источник: Van Cauter, Spiegel, 1999.

Пролактин



Рис. 11.5. Тот же протокол, использованный для изучения суточной динамики пролактина

В норме основной пик выделения пролактина возникает вскоре после начала ночного сна и достигает максимума к середине этого периода. Видно, что лишение сна приводит к сглаживанию гормональной кривой, а «отдача», даже в непривычные часы — к стимуляции выброса гормона. Таким образом, пролактин, по-видимому, действительно связан с циклом «бодрствования–сна» или, по крайней мере, подобно гормону роста, с ритмом «активности–покоя». Интересно, что с возрастом происходит ослабление выброса всех гормонов, кроме пролактина.

Источник: Van Cauter, Spiegel, 1999.

Тиреотропин



Рис. 11.6. Тот же протокол, использованный для изучения суточной динамики тиреотропина

В фоне суточная вариация уровня тиреотропина включает находящийся под циркадианным контролем ранний вечерний подъем и последующий медленный спад, отражающий тормозное влияние медленного сна на сепкрецию тиреотропина. Как видно из рисунка, в условиях депривации сна (отсутствия торможения) уровень гормона продолжает расти до середины обычного периода сна, достигая 150% по сравнению с нормой. А «внеочередной» период сна не вызывает его выброса. Таким образом, секреция тиреотропина контролируется обоими факторами — и циркадианной ритмикой, и гомеостазом сна. Секреция тироксина находится в обратной зависимости к выбросу тиреотропина: ее уровень низок ночью и возрастает днем.

Источник: Van Cauter, Spiegel, 1999.

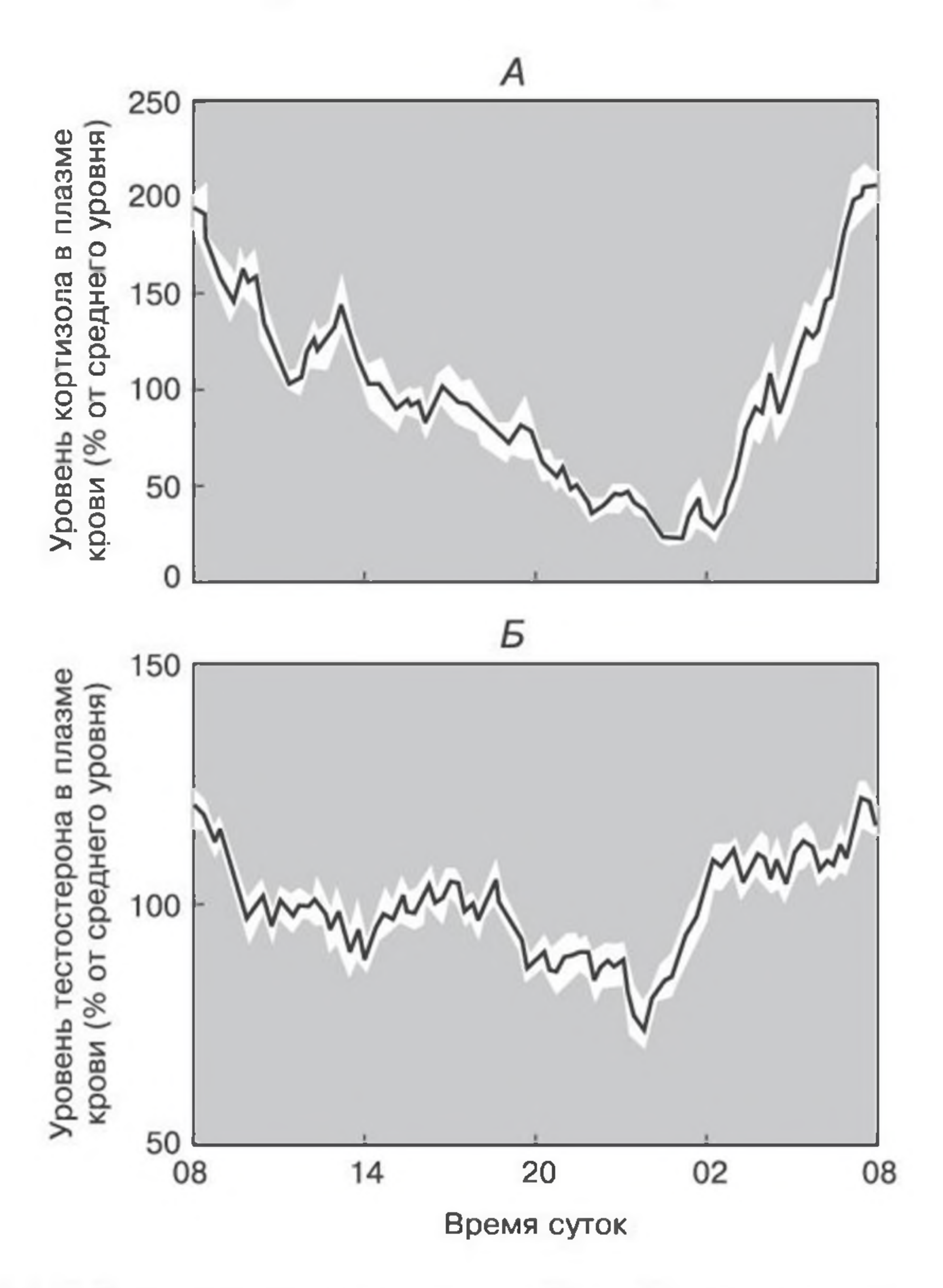


Рис. 11.7. Усредненные суточные профили (± стандартные ошибки) уровней кортикостероида (кортизола, *вверху*) и полового стероида (тестостерона, *внизу*) в плазме 9 молодых здоровых испытуемых-мужчин. Жирной черной линией на оси абсцисс отмечен период, проведенный в постели. Видно, что в дневное время обе кривые идут параллельно, но при наступлении сна уровень тестостерона сразу резко подскакивает, тогда как секреция кортизола начинает расти лишь через 1–2 ч.

Источник: Lejeune-Lenain et al., 1987.

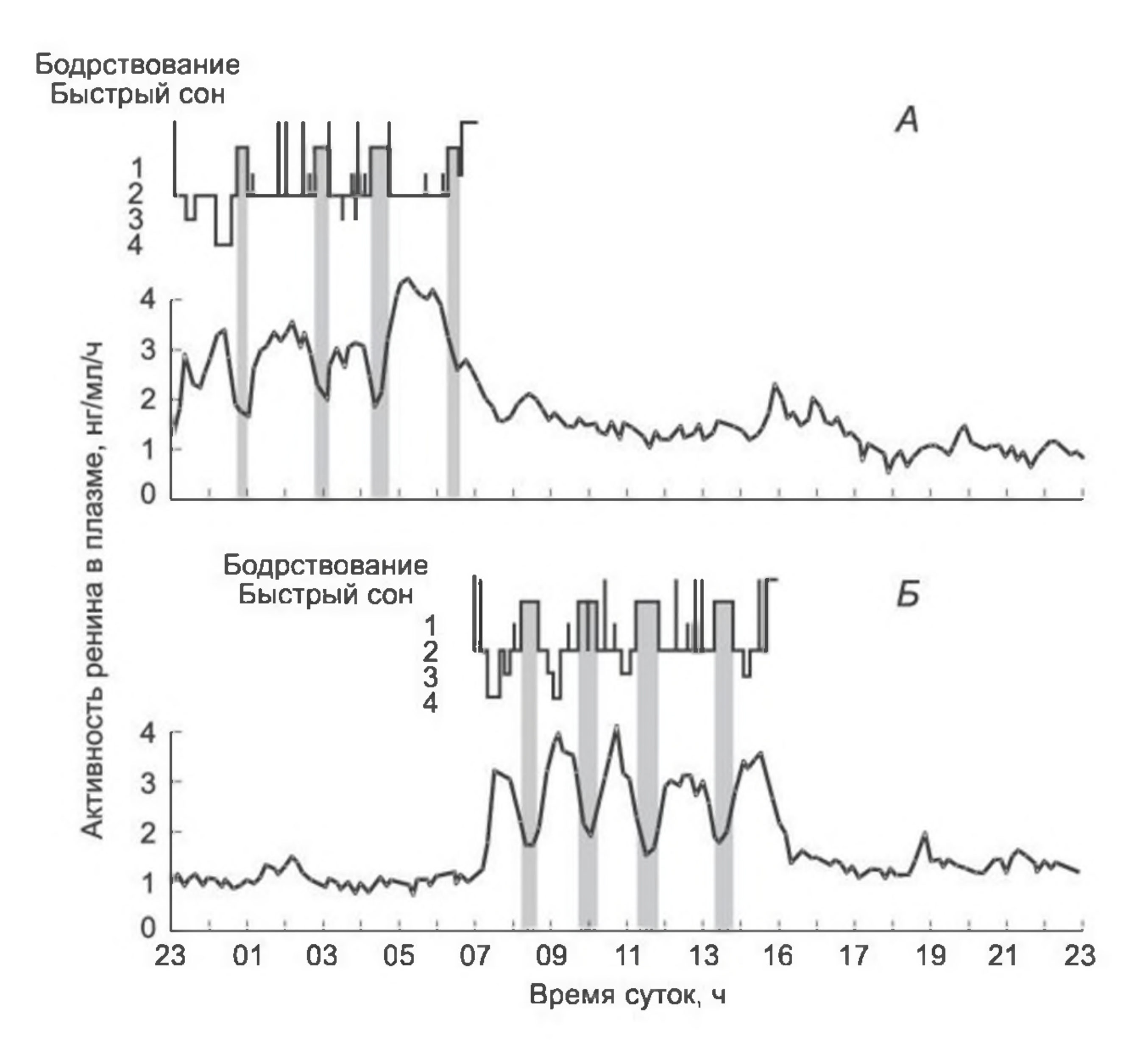


Рис. 11.8. Гипнограмма и суточный ритм активности ренина в плазме молодого здорового испытуемого при ночном (с 11 ч вечера до 7 ч утра, *А*) и дневном (с 7 ч утра до 11 ч вечера, *Б*) сне. Осцилляции уровня ренина происходят синхронно с циклом сна, независимо от того, спит ли субъект в обычное ночное или в непривычное дневное время. При этом эпизоды медленного сна коррелируют с повышением, а быстрого — со снижением уровня ренина. Таким образом, ренин, по-видимому, является гормоном, регуляция которого наиболее тесным образом связана со сном.

Источник: Brandenberger et al., 1994.

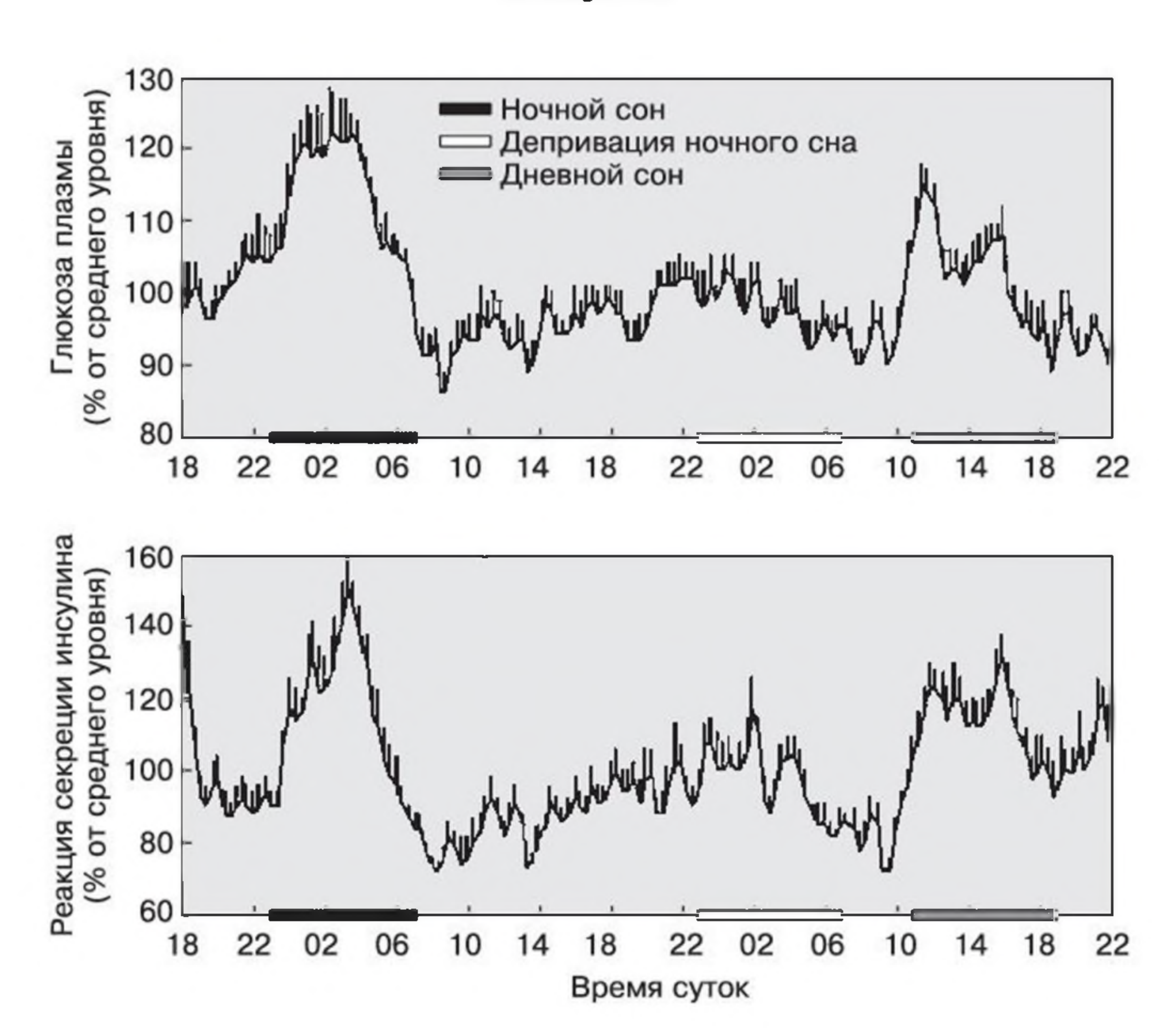


Рис. 11.9. Тот же протокол, что и на рис. 11.3, использованный для изучения суточной динамики секреции инсулина. Углеводная нагрузка осуществлялась исключительно путем внутривенной инфузии глюкозы с постоянной скоростью. Во время ночного сна уровень глюкозы крови возрастал на 30%, а инсулина — на 60% и возвращался к фоновому уровню утром. Если не давать спать испытуемым в привычное для них время, то оба показателя немного возрастают, указывая на участие внутреннего циркадианного модулятора утилизации глюкозы. Однако в отсутствие сна это возрастание сильно ослаблено. Сон в непривычное дневное время приводит к более заметному возрастанию уровня глюкозы и секреции инсулина, указывая, что периоды сна (или покоя) играют ведущую роль в регуляции поддержания постоянного уровня сахара в крови.

Источник: Van Cauter et al., 1991.

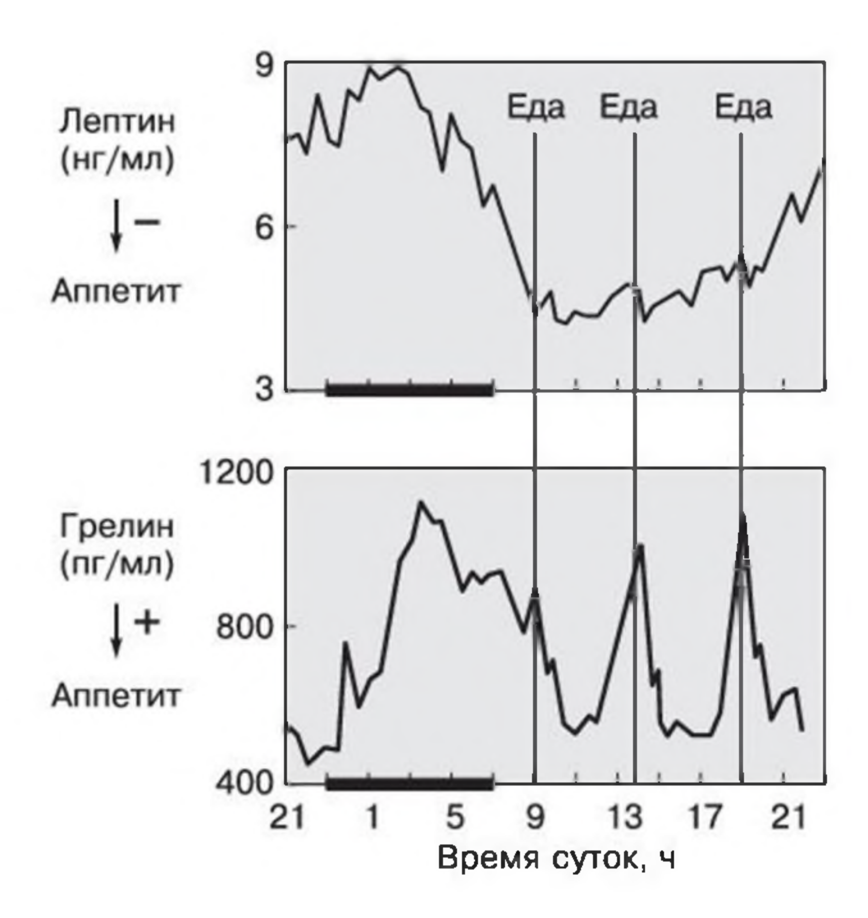


Рис. 11.10. Индивидуальные суточные профили лептина (нг/мл) и грелина (пг/мл). Жирная линия на оси абсцисс указывает период, проведенный в постели. Прием идентичной пищи предлагался испытуемому с 5-часовыми интервалами. Видны четкие диурнальные ритмы обоих гормонов. При этом динамика лептина — гормона насыщения (– Аппетит) — зависит главным образом от потребления пищи, демонстрируя утренний минимум, постепенное повышение уровня в течение дня и ночной максимум. Грелин же — гормон голода (+ Аппетит) — также возрастает в течение ночи, а в течение дня спадает после каждого приема пищи и вновь возрастает в ожидании последующего приема. При введении извне грелин проявляет сомногенные свойства.

Из представленных данных следует, что нарушения режима сна и диурнальных биоритмов могут приводить к эндокринным нарушениям. По-видимому, справедливо и обратное утверждение: что гормональные нарушения вызывают нарушения регуляции «бодрствования–сна» и, как следствие, нарушения в деятельности центральной нервной системы вообще. Быть может, наиболее ярким примером служит депрессивный синдром (т.е. нарушение в эмоциональной сфере), при котором избыточная активность оси

гормонов стресса (которая считается ключевым фактором депрессии) и недостаточная — гормонов роста сочетается со снижением уровня норадреналина и серотонина в головном мозге и специфическими нарушениями сна. Эти нарушения сводятся к избыточному «давлению» быстрого сна, снижению представленности дельта-сна, нарушению цикличности. Интересно, что снижение выброса гормона роста и изменения структуры сна сохраняются у депрессивных больных даже во время ремиссий, в то время как избыточная секреция кортикотропина и кортизола характерна для острых периодов. Избыточная активность гормонов стресса отмечается и при тяжелой, так называемой первичной, бессоннице.

Среди других факторов следует отметить так называемый нейропептид-тирозин (NPY), который считается эндогенным стресс-протективным фактором, подавляющим ось стресса путем торможения кортиколиберина, опосредуемого рецептором $ГАМК_А$. При введении извне этот пептид проявляет выраженные сомногенные свойства (Ковальзон, Фесенко, 2003).

Литература

Ковальзон В. М., Фесенко Г. Н. Нейропептид-тирозин (NPY), дельта-сон индуцирующий пептид (DSIP) и сон у кроликов // Нейрохимия. 2003. Т. 20. № 1. С. 42–45.

Arzt E., Holsboer F. CRF signaling: molecular specificity for drug targeting in the CNS // Trends in Pharmacological Sciences. 2006. V. 27. No. 10. P. 532–538.

Balbo M., Leproult R., Van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity // International Journal of Endocrinology. 2010. Article ID 759234. Doi:10.1155/2010/759234.

Brandenberger G. et al. Twenty-four-hour profiles of plasma renin activity in relation to the sleep-wake cycle. J. Hypertens. 1994. V. 12. P. 277–283.

Buxton O. M., Spiegel K. and *Van Cauter E.* Modulation of endocrine function and metabolism by sleep and sleep loss // Sleep Medicine / Eds. Lee-Chiong, Carskadon, Sateia). Hanley and Belfus: Philadelphia, PA. 2002. P. 59–70.

Dzaja A. et al. Women's sleep in health and disease // Journal of Psychiatric Research. 2005. V. 39. P. 55–76.

Lejeune-Lenain C. et al. Control of circadian and episodic variations of adrenal androgen secretion in man // J. Endocrinol. Invest. 1987. V. 10. P. 267–275.

Obal F. (Jr.), Krueger J. M. GHRH and sleep // Sleep Medicine Reviews. 2004. V. 8. P. 367–377.

Steiger A. Sleep and the hypothalamo–pituitary–adrenocortical system // Sleep Medicine Reviews. 2002. V. 6. No. 2. P. 125–138.

Steiger A. Sleep and endocrine regulation // Frontiers in Bioscience. 2003. V. 8. P. s358–s376.

Steiger A. Sleep and endocrinology // Journal of Internal Medicine. 2003. V. 254. P. 13–22.

Steiger A. Neurochemical regulation of sleep // Journal of Psychiatric Research. 2007. V. 41. P. 537–552.

Van Cauter E., Copinschi G. Endocrine and other biological rhythms // Endocrinology, 5th edition / Eds. L.J.Degroot, J.L. Jameson. Elsevier Saunders: Phildelphia. 2006. V. 1. P. 341–372.

Van Cauter E. et al. Modulation of glucose regulation by circadian rhythmicity and sleep // J. Clin. Invest. 1991. V. 88. P. 934–942.

Van Cauter E., Spiegel K. Circadian and sleep control of hormonal secretions // Regulation of sleep and circadian rhythms / Eds. P. C. Zee, F. W. Turek. (Lenfant C., ed. Lung biology in health and disease. V. 133.) Marcel Dekker: N. Y. 1999. P. 397–426.

Глава 12

Загадочный «пептид сна» DSIP

Дельта-сон индуцирующий пептид[1] (ДСИП, или от англ. *Delta Sleep-Inducing Peptide, DSIP*) был открыт группой Schoenenberger–Monnier из Базеля более 30 лет назад. Он выделен из венозной мозговой крови кроликов, подвергнутых низкочастотной («гипногенной») электростимуляции интраламинарных ядер таламуса — так называемых «трофотропных зон» В. Гесса, и в 1977 г. его аминокислотная последовательность была окончательно установлена (табл. 1). С тех пор ДСИП подвергся интенсивным исследованиям в десятках лабораторий мира; библиография публикаций по этому пептиду насчитывает более 2 тысяч названий. По своей структуре ДСИП не может быть отнесен ни к одному из ныне существующих пептидных семейств. Было обнаружено, что DSIP или какой-то близкий к нему по строению пептид (пептиды) в свободном и связанном виде присутствует в различных периферических органах, тканях и жидких средах организма, а также в гипофизе, гипоталамусе и лимбической системе мозга, где локализуется совместно с рядом пептидных и непептидных медиаторов.

В ранних работах для определения ДСИП-подобной иммунореактивности (ДСИП-ПИ) были использованы антитела недостаточной селективности. Однако в конце 1980-х — начале 1990-х годов были опубликованы гистохимические данные группы исследователей из Женевы, полученные с помощью целого набора антител, как поли-, так и моноклональных, весьма чувствительных и специфичных главным образом для эпитопа ДСИП$_{5-9}$. Эти результаты убедительно показали «прицельно» точную локализацию ДСИП-ПИ в гипоталамусе и прилежащих нейросекреторных ядрах различных видов млекопитающих и холоднокровных позвоночных. Были обнаружены значительные межвидовые различия. Так, ДСИП-ПИ была выявлена в гипоталамусе хрящевой рыбы (рыба-собака, *Scyliorhinus canicula*), крысы, морской свинки, кролика, кошки и человека. В ги-

1 Ссылки см. в конце главы.

Таблица 1. Структура ДСИП и дерморфинов (гомологичные остатки подчеркнуты)

Пептиды	**Аминокислотная последовательность**
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 C
ДСИП	**Trp- - -Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser- - -Gly-Glu**
Дерморфин	**Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser*NH₂***
Аналог-1	**Tyr- - -Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser- - -Gly-Glu-Ala**
Аналог-2	**Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser- - -Gly-Glu-Ala**
Аналог-3	***D*-Tyr- - -Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser- - -Gly-Glu-Ala**

Обозначения: Аналог-1, аналог дерморфин-декапептида, образуемый после ферментативного расщепления продерморфина, экспрессированного в клетках млекопитающих *in vitro*. Аналог-2, дерморфин-декапептид, выделенный из кожи древесной лягушки *Phyllomedusa sauvagei*. Аналог-3, искусственный аналог дерморфин-декапептида.

поталамусе млекопитающих ДСИП-ПИ солокализуется с пептидными гормонами люлиберином (гонадолиберином) и окситоцином-нейрофизином-1; однако, ДСИП-ПИ отсутствует в срединном возвышении гипоталамуса мыши, хомяка и большой песчанки. В гипофизе позвоночных ДСИП-ПИ солокализуется с такими пептидами, как кортикотропиноподобный пептид из промежуточной доли гипофиза (КППП; Corticotropin-like Intermediate Lobe Peptide, CLIP), адренокортикотропный гормон (АКТГ), альфа-меланоцитстимулирующий гормон (α-МСГ), тиреотропный гормон (ТСГ), меланин-концентрирующий гормон (МКГ), а в мозговом слое надпочечников — с адреналином и норадреналином (табл. 2). У человека гипофиз не является, по-видимому, местом синтеза ДСИП-ПИ плазмы крови. ДСИП-ПИ обильно представлена в секреторных клетках желудочно-кишечного тракта крысы, свиньи и человека, где локализуется совместно со следующими пептидами: в верхнем отделе тракта (антрально-дуоденальная слизистая) — ДСИП+гастрин/холецистокинин; в тонком кишечнике — ДСИП+секретин; в толстом кишечнике — ДСИП+PYY (пептид тирозинтирозин)/глицентин; в инсулярном островке поджелудочной железы кролика, свиньи и человека ДСИП локализован, по-видимому, с пептидом глюкагоном. Обнаружена значительная представленность ДСИП в клетках злокачественных опухолей надпо-

Таблица 2. Представленность и солокализация ДСИП-ПИ в гипофизе и надпочечниках различных позвоночных

Объект		Гипофиз			Мозговое вещество надпочечников
		Передняя доля	Промежуточная доля	Задняя доля	
Человек	1	++	+	+	++
	2	КППП			Адреналин
Свинья	1	+	++	+	++
	2	АКТГ/α-МСГ			Норадреналин
Кошка	1	+	++	–	
	2	АКТГ/α-МСГ	АКТГ/α-МСГ		
Кролик	1	+	++	–	+
	2	АКТГ/α-МСГ	АКТГ/α-МСГ		
Крыса	1	+	–	++	++
	2	ТСГ			Норадреналин
Мышь	1	+	–	++	–
	2	ТСГ			
Лягушка	1	++	++		
	2	АКТГ	АКТГ		
Хрящевая рыба	1	++	++		
	2	МКГ	МКГ		

Обозначения: 1 — Представленность: ++ обильная; + редкая; — отсутствует. 2 — Солокализация (сокращения — в тексте).

чечника и кишечника; в последних он локализуется совместно с серотонином. В целом, несмотря на некоторые расхождения, данные по локализации и солокализации ДСИП-ПИ выглядят достаточно убедительными. Необходимо отметить, что иммуногистохимические данные сами по себе не могут служить окончательным доказательством эндогенного выброса какого-либо пептида. Для этого необходима электронно-микроскопическая демонстра-

ция присутствия данного пептида в синаптических везикулах. Можно также подтвердить наличие пептида с помощью метода прижизненного микродиализа ткани мозга или хроматографии высокого разрешения (HPLC).

Биохимические исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что молекула ДСИП крайне лабильна и при введении извне быстро разрушается. Распад молекулы происходит под воздействием в первую очередь специфической аминопептидазы с отщеплением N-концевого остатка триптофана и последующего аланина. Период полужизни молекулы ДСИП в организме не превышает нескольких минут. Теоретические расчеты предсказали, а физико-химическое изучение подтвердило, что молекула ДСИП, как в водных растворах, так и в условиях липофильного окружения, принимает различные свернутые конформации, которые распадаются после отщепления N-концевого Trp, что приводит, очевидно, к инактивации пептида. Эндогенный ДСИП существует в организме главным образом в комплексе с защитным белком-носителем, предохраняющем пептид от деградации, либо в составе, по меньшей мере, трех высокомолекулярных предшественников; структура всех этих белков остается неизвестной. При этом ДСИП может находиться как в нативной форме, так и фосфорилированной и гликозилированной, что позволяет говорить о существовании целого семейства ДСИП-подобных пептидов.

Несмотря на довольно крупные размеры, амфифильная молекула DSIP способна частично проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и клеточные мембраны. Предполагается, что проникновение через ГЭБ происходит как путем пассивной диффузии, так и с помощью специфического механизма переноса в области дна IV желудочка. Проницаемость меняется в связи с циркадианными ритмами и, возможно, зависит от функционального состояния организма.

Все это указывает на то, что эндогенный ДСИП (или ДСИП-подобный пептид) является типичным регуляторным пептидом и должен, по-видимому, играть важную роль в процессах эндокринной регуляции. В то время как прямое действие ДСИП на норадренергическую, серотонинергическую и ГАМК-ергическую передачу в головном мозге остается под сомнением, обнаружено, что ДСИП, действительно: 1) снижает базальный уровень кортикотропина, а также блокирует его выброс, вызванный введением корти-

колиберина; 2) стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона; 3) стимулирует выброс соматолиберина и соматотропина, и тормозит секрецию соматостатина. Эндокринные функции ДСИП определяют, видимо, в большей степени, нежели его непосредственное действие на синаптическую передачу, его роль в обширном спектре мало связанных между собой физиологических и патологических реакций: 1) стрессорных, где ДСИП выступает в роли ранее не известного стресс-лимитирующего фактора; 2) иммунных, где он может выполнять функцию иммуномодулятора и противоопухолевого агента; 3) терморегуляторных: было показано, что ДСИП оказывает сложные и разнонаправленные эффекты на терморегуляцию, усиливая, в частности, гипотермию, вызванную предшествующим введением серотонина, апоморфина или опиоидов; обнаружена тесная корреляция между диурнальным ритмом ДСИП-ПИ и температурой тела: показано, что подъем эндогенного уровня ДСИП может быть связан с периодом снижения представленности обеих фаз сна, а циркадианный ритм ДСИП прямо или косвенно связан с ритмом температуры тела; 4) кардиотропных и вазомоторных (ДСИП способен нормализовывать кровяное давление и сократительную деятельность сердца); 5) болевых, где ДСИП оказывает анальгетическое воздействие, усиливая связывание мет-энкефалина с опиатными рецепторами; 6) в регуляции диурнальной и циркадианной ритмики; 7) в формировании алкогольной и опиоидной зависимости (на чем основано применение его в клинике с целью снятия влечения к алкоголю и облегчения абстинентного синдрома); 8) в противосудорожных эффектах; 9) в антиоксидантных эффектах и пр. (рис. 12.1).

Резюмируя все эти разрозненные и противоречивые данные, можно высказать предположение, что эндогенный ДСИП (или ДСИП-подобный пептид/пептиды) представляет собой ранее не известный гуморальный регулятор организма, выполняющий многообразные функции, в числе которых главная — роль «трофотропного гормона» гипоталамуса и стресс-протективного фактора. Такой «оптимистической» точке зрения противостоит, однако, «скептическая», основанная на следующих фактах: 1) белок-предшественник пептида ДСИП не обнаружен; 2) ген, кодирующий белок-предшественник ДСИП не обнаружен; 3) специфический рецептор ДСИП не обнаружен; 4) ген, кодирующий белок-рецептор ДСИП не обнаружен; 5) в ДСИП-подобном иммунореактивном материале амино-

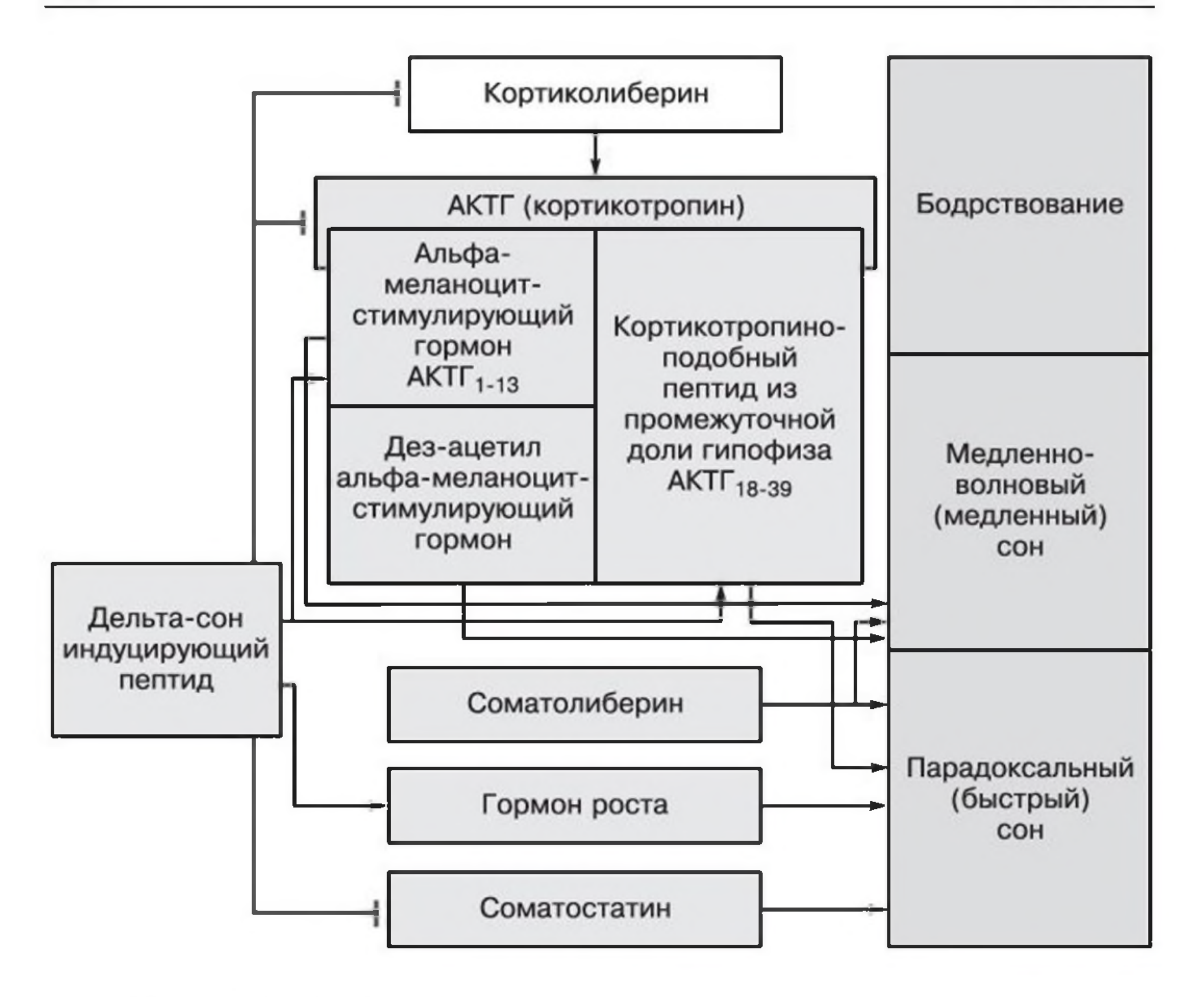


Рис. 12.1. Роль пептида ДСИП в регуляции выброса гормонов и цикла «бодрствование–сон». Острые стрелки — активирующие воздействия; тупые стрелки — тормозные воздействия

кислотной последовательности ДСИП не обнаружено. Одним из возможных источников критического отношения к этому пептиду служит метод, использованный для его секвенирования более 30 лет назад, который, с сегодняшней точки зрения, мог дать ошибочные результаты. Важно иметь в виду, что выделение и химическая идентификация этого пептида, проведенные в то время, никогда не были воспроизведены и подвергнуты проверке более современными методами. Таким образом, имеются весьма серьезные основания полагать, что идентификация выделенного нейропептида была ошибочной. Возможно, что вместо него в организме млекопитающих присутствует какой-то другой, сходный (но не тождественный по структуре) ДСИП-*подобный* пептид. Отсюда следует, что синтетический ДСИП, который столь интенсивно изучался во всех обширных последующих биологических работах, *мог быть*

не идентичен тому пептиду, который был выделен из диализата венозной мозговой крови кроликов-доноров, предварительно подвергнутых «усыпляющей» электростимуляции мозга.

Скептицизм в отношении эндогенного присутствия ДСИП возрастает, если проанализировать противоречивые результаты изучения его биологической активности, по крайней мере, *in vivo*, и, в особенности, в отношении его «первичной» функции — регуляции сна. Целый ряд исследований, включая наши собственные, не подтвердил ранее описанного увеличения процентной представленности медленного и/или быстрого сна в записи, так же, как и усиления активности ЭЭГ в дельта-диапазоне, после внутрижелудочковых (в/ж) и системных введений ДСИП лабораторным животным. В других работах отмечены только минимальные эффекты. В третьих описано даже подавление сна. Таким образом, связь между ДСИП и процессами регуляции сна никогда не была убедительно подтверждена, тем более, что, как уже указывалось выше, структуры, в которых отмечена наиболее выраженная ДСИП-ПИ, имеют отношение скорее к процессам нейро-эндокринной регуляции, чем к механизмам сна. В то же время наши ранние исследования группы различных структурных аналогов ДСИП, синтезированных В. Н. Калихевичем и С. И. Чуркиной (НИИ химии при С.-Петербургском государственном университете), и И. И. Михалёвой и И. А. Прудченко (ИБХ РАН, Москва), убедительно продемонстрировали на кроликах явную гипногенную активность у некоторых из них. Эти активные аналоги обладали такой структурной особенностью, как замена остатка триптофана в первом положении на его оптический D-изомер, или D-изомер тирозина. Аналогичными свойствами обладали и аналоги с заменой остатка аланина во втором положении на его оптический изомер или D-изомер валина. Это означает, что повышение устойчивости молекулы ДСИП к аминопептидазам (см. выше) действительно приводит к очевидному появлению у пептида выраженной функциональной (гипногенной) активности *in vivo*. Эти данные были подтверждены в нашем совместном с венгерскими и японскими авторами «слепом» исследовании на крысах, выполненном в конце 1980-х годов. Последующие исследования выявили, что конформация молекулы также играет важную роль. Так, мы исследовали пару структурных аналогов — [*N*-MeAla^2]DSIP и [β-Ala^2]DSIP, обладающих одинаково повы-

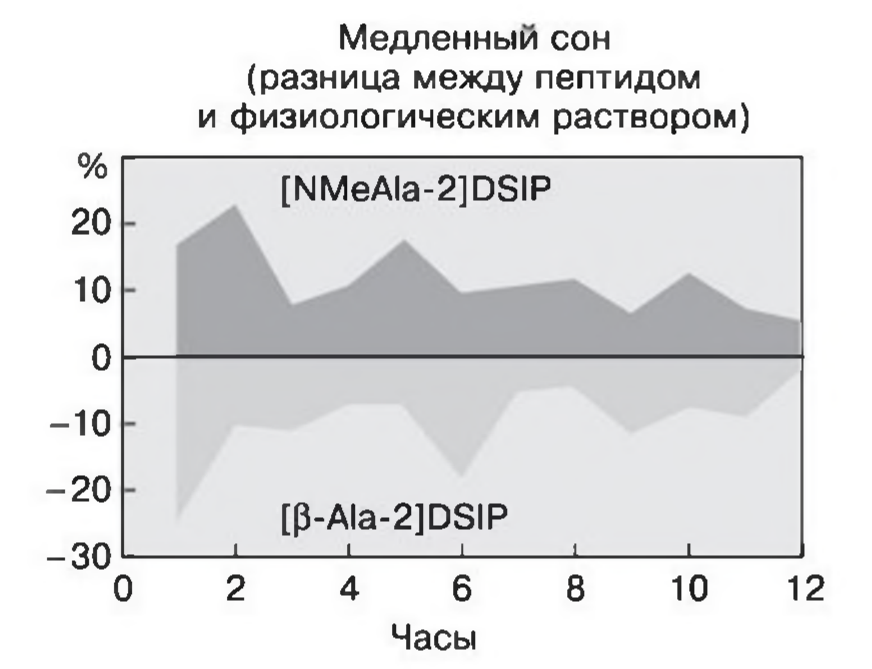


Рис. 12.2. Действие пептидов на сон кроликов. По оси абсцисс — время от момента введения. По оси ординат: медленный сон, разность между введением пептида и контрольным введением в %.

шенной устойчивостью к аминопептидазам, но различной гибкостью пептидного остова (жесткого у первого и гибкого у второго из аналогов), и обнаружили противоположные эффекты. После в/ж введения 25 нмолей первого аналога кроликам происходило повышение процентной представленности МС в течение 12-часового периода, непосредственно следующего за введением; аналогичное введение второго аналога вызывало ее снижение. Создавалось впечатление, что эта пара аналогов функционировала, как агонист и антагонист — лиганды какого-то еще неизвестного рецептора (рис. 12.2).

Чтобы разрешить парадокс эндогенности и биологической активности ДСИП, мы предположили существование некоего еще неизвестного пептида, аминокислотная последовательность которого сходна, но не идентична таковой у ДСИП. Такая молекула может быть ответственна (по крайней мере, отчасти) за связывание как с анти-ДСИП антисывороткой, так и с гипотетическим рецептором этого пептида. Эта гипотеза получила свое подтверждение после открытия дерморфиноподобного декапептида (аналог-1, см. табл. 1). В этом исследовании *in vitro* авторы использовали рекомбинантную противовирусную вакцину, которая экспрессировала в клетках ткани млекопитающих ДНК, кодирующую белок препродерморфин, подвергавшийся дальней-

шему процессингу с образованием полипептида продерморфина. После ферментативной деградации последнего выщеплялся ранее не известный декапептидный аналог дерморфина. Авторы подчеркнули его структурное сходство с брадикинином и лютеинизирующим гормоном, но не заметили его сходства с ДСИП. С помощью пептидного банка EROP-Moscow мы обнаружили это тесное структурное сходство в пяти из девяти позиций (см. табл. 1), особенно заметное на С-концевом участке молекулы. Эта молекула дерморфин-декапептида имеет три ароматических гидрофобных остатка, разделенных линейными неполярными радикалами. Такие структурные особенности характеризуют потенциально высокую способность данного пептида связываться с мембранными рецепторами и активировать внутриклеточные процессы. Таким образом, можно ожидать высокую биологическую активность у аналога-1.

Дерморфины — хорошо известное семейство пептидов, выделенных из кожи лягушек. Их уникальной структурной характеристикой является наличие D-аланина во втором положении, что делает молекулу дерморфина высокоустойчивой к аминопептидазам (см. табл. 1). Дерморфины — продукты энзиматической деградации белка-предшественника продерморфина и вторичного процессинга, приводящего к превращению остатка аланина во втором положении в его оптический D-изомер. Хотя подобные превращения в тканях млекопитающих и неизвестны, но, по крайней мере, аналог-1, образованный из L-аминокислотных остатков, может там присутствовать и связываться с анти-ДСИП антисыворотками, в особенности принимая во внимание тот факт, что большинство этих антисывороток опознают именно С-концевую часть молекулы ДСИП. «Классический» дерморфин-гептапептид (см. табл. 1) является сильнейшим агонистом опиатных μ-рецепторов и поэтому обладает мощными анальгетическими свойствами. Однако влияние дерморфинов на сон оставалось неизвестным.

Мы изучили действие на сон кроликов трех дерморфин-декапептидных аналогов, имевших идентичную структуру и отличавшихся только хиральностью (см. табл. 1). Один из них (аналог-2) также имел естественное происхождение — он, так же как и «классический» дерморфин-гептапептид, был первоначально выделен из кожи южноамериканской древесной лягушки. Все пептиды были синтезированы В. Н. Калихевичем и З. А. Ардемасовой (НИИ

химии при С.-Петербургском государственном университете). Были обнаружены резко различные эффекты. Если аналог-1 (так же, как и сам ДСИП) не оказывал никакого заметного воздействия на сон после введения 30 нмолей в/ж, то аналог-2 значительно увеличивал представленность медленного сна в 7–11 часы после введения, а аналог-3 снижал ее. Вновь, как и в случае со структурными аналогами ДСИП (см. выше), пара устойчивых к аминопептидазам аналогов дерморфина в зависимости от конформации играла роль агониста-антагониста, лигандов какого-то еще неизвестного рецептора. Вряд ли им является μ-опиоидный рецептор, так как анальгетические свойства дерморфинов появляются почти сразу же после их введения и длятся не более получаса. Таким образом, можно предположить, что такой пептид, как аналог-1, будучи эндогенно представленным в организме млекопитающих, ответствен за связывание с анти-ДСИП антителами, в то время как аналоги-2 и 3, будучи введенными извне, ответственны за демонстрацию лиганд-рецепторного взаимодействия и биологической (гипногенной) активности. Большая задержка между в/ж введениями пептидов и их эффектами на сон указывает на их косвенное воздействие, опосредуемое, возможно, через какие-то гормональные оси.

Идея о том, что биологическая активность ДСИП может быть «скрыта» и не обнаруживаться во многих исследованиях из-за быстрой деградации его молекулы, получила дополнительное подтверждение в наших недавних исследованиях с комплексными введениями ДСИП, нейропептид-тирозина (НПТ, neuropeptide Y), атриопептида (АП, atrial natriuretic peptide, ANP) и калицигенина (КГ, Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP). Эти комплексы были предсказаны теоретически, как обладающие анксиолитическими свойствами, более выраженными, чем у каждого из входящих в комбинацию пептидов в отдельности. Так как антифобические эффекты обычно сочетаются со стресс-протективными и гипногенными, мы предприняли изучение эффектов в/ж введения следующих комплексов: ДСИП+НПТ, ДСИП+НПТ+АП, ДСИП+НТП+ +КГ. Обнаружено, что «неэффективный» в данном тесте ДСИП способен потенцировать гипногенную активность НПТ, АП и КГ в первые 6 ч после введения.

Суммируя вышеприведенные данные, можно прийти к заключению, что до настоящего времени не получено убедительных доказательств естественного происхождения ДСИП. Однако резуль-

таты позволяют высказать предположение относительно существования какого-то еще неизвестного ДСИП-подобного пептида (пептидов), структурно связанного с ДСИП и, возможно, также с вышеупомянутым дерморфин-декапептидным аналогом-1 (см. табл. 1). Можно заключить, что потенциальным путем к решению вопроса относительно эндогенности пептида ДСИП могло бы быть исследование этого аналога-1, включая его роль в нейроэндокринной регуляции. Не исключено, кроме того, что физиологические и иммуноцитохимические исследования приведут к открытию еще какого-то ДСИП-подобного пептида (пептидов). Мы полагаем, что проблема физиологической активности ДСИП является главным образом результатом отсутствия данных по непосредственному взаимодействию ДСИП с каким-либо типом рецепторов. Однако, можно предположить, что одновременная регистрация физиологических эффектов ДСИП/дерморфина с определением его зон связывания в одних и тех же опытах могло бы способствовать успеху в изучении механизма действия ДСИП. Очевидно, что определенное решение обеих проблем — эндогенности ДСИП и его физиологической активности — требуют новых обширных исследований. Мы надеемся, что, несмотря на объективную необходимость критического подхода к обсуждаемым вопросам, имеются достаточно серьезные основания и мотивация для проведения таких исследований, что позволит дать более определенные ответы на поставленные в настоящем обзоре вопросы.

Литература

Ковальзон В. М., Стрекалова Т. В. Дельта-сон индуцирующий пептид — тридцать лет спустя // Нейрохимия. 2006. Т. 23. № 4. С. 1–7.

Kovalzon V. M., Strekalova T. V. Delta sleep-inducing peptide (DSIP): a still unresolved riddle // J. Neurochem. 2006. V. 97. No. 2. P. 303–309.

Приложение
Шесть кратких очерков по истории сомнологии

М. М. Манасеина — пионер экспериментальной сомнологии[1]

Введение

Сомнология (наука о сне) — одна из наиболее бурно растущих ветвей современных нейронаук. В последние годы в этой области были достигнуты поразительные успехи, полностью изменившие наши представления о работе мозга. В то же время мало кто даже среди специалистов знает, что экспериментальная сомнология зародилась в конце XIX века в России, ее основателем была Мария (Марья) Михайловна Коркунова-Манас(с)еина (1843–1903). Это имя было широко известно на рубеже XIX–XX веков как основателя физиологической (биологической) химии и экспериментальной сомнологии, однако в дальнейшем, хотя и не полностью забытое, упоминалось довольно редко. Поиск в Google выявляет менее 100 ссылок на ее имя за период более чем 100 лет. Многие важнейшие обзоры и учебники по физиологии, причем не только зарубежные, но и отечественные, не упоминают ее вовсе. Поскольку Манасеина публиковала свои работы как на русском, так и на французском (как de Manacéine) и немецком (как von Manassein) языках, ее нередко ошибочно принимают за французского или немецкого ученого-мужчину. В последние годы, однако, интерес к пионерам в области изучения сна и, в частности, к М. М. Манасеиной, значительно возрос. Тем не менее ее жизнь и личность остаются практически неизвестными. Настоящая статья является первой попыткой восполнить этот пробел.

---

1 Ссылки см. в статье V. M. Kovalzon, 2009.



Жизнь и деятельность М. М. Манасеиной

Марья Михайловна была дочерью известного русского историка и археолога, члена Санкт-Петербургской академии наук, профессора Михаила Андреевича Коркунова (1806–1858). Получив блестящее домашнее образование, с детства вращаясь в кругу ученых и врачей, Марья Михайловна стала одной из первых женщин в России (а, возможно, и во всей Европе), сумевших получить высшее образование в 60-е годы XIX века: она окончила женские медицинские курсы, получила звание женщины-врача, а в дальнейшем — и степень доктора медицины. В это время она вышла замуж за студента Понятовского (имя его неизвестно), вместе с ним принимала деятельное участие в народнических кружках и даже привлекалась по этому поводу в 3-е отделение. Муж ее был, в конце концов, арестован и умер в политической ссылке. Ее вторым мужем (с 1865 г.) стал Вячеслав Авксентьевич Манас(с)еин (1841–1901), весьма известный человек в истории русской медицины (Арсеньев, 1951), будущий профессор Военно-медицинской академии и издатель первого русского медицинского журнала «Врач».

С октября 1870 г. по апрель 1871 г. М. М. Манасеина проходила полугодовую стажировку в лаборатории Юлиуса Визнера в Политехническом институте в Вене, где изучала процесс спиртового брожения. Она совершила крупнейшее открытие и фактически стала основателем новой науки — физиологической химии, или биохимии, как она теперь называется, показав, что брожение происходит под воздействием особых веществ (так называемых

«неорганизованных ферментов», если пользоваться терминологией того времени), которые можно выделить из дрожжевых клеток, однако сами живые дрожжи здесь ни при чем. Эти результаты опровергали «физиологическую» теорию брожения Луи Пастера и свидетельствовали в пользу «химической» точки зрения, которой придерживались такие выдающиеся ученые, как Клод Бернар, Юстус Либих и Марсель Бертло.

Прошло более четверти века, когда эти результаты были полностью подтверждены немецким химиком Эдуардом Бухнером (1860–1917), который, однако, зная о работе Манасеиной, сознательно уклонился от ссылки на нее. Попытка Манасеиной вступиться за свой приоритет (она опубликовала два письма на немецком языке в научных журналах) ни к чему не привела. В конце концов, несправедливость (увы!) восторжествовала: фамилия Манасеиной как первооткрывателя химической природы брожения была прочно забыта и не упоминается в современных, даже отечественных, учебниках биохимии, а Бухнер получил Нобелевскую премию за открытие внеклеточной (химической) природы брожения в 1907 г., через четыре года после ее кончины.

Работа Манасеиной по брожению была с интересом встречена крупнейшим немецким химиком Ю. Либихом (1803–1873), который пригласил ее поработать в свою лабораторию в Гессене. К несчастью для Манасеиной и для биохимии в целом, но к счастью для науки о сне (!), она не смогла принять столь лестного приглашения, вынужденная срочно вернуться в Санкт-Петербург, как пишет ее биограф, по «личным (семейным) причинам». Вскоре по возвращении Марья Михайловна, «переквалифицировавшись в физиолога», стала работать в лаборатории друга В. А. Манасеина, ученика И. М. Сеченова, профессора Ивана Романовича Тарханова (Тархнишвили, 1846–1908), будущего выдающегося физиолога, академика, известного в истории психофизиологии, в частности, в качестве первооткрывателя так называемого кожно-гальванического рефлекса (рефлекс Тарханова).

Во второй половине 1870-х годов в жизни супругов Манасеиных возникли крупные семейные неприятности, драматически завершившиеся в 1879 г. полным разрывом: М. М. Манасеина ушла от мужа к И. Р. Тарханову (который к тому времени уже был женат на вдове С. Г. Лорис-Меликовой), но отказалась от развода. Возможно, она боялась оказаться формально разведенной и поте-

рять, таким образом, свои гражданские права в соответствии с тогдашними законами царской России... Таким образом она не давала возможности своему бывшему мужу вторично жениться, но и себя обрекала на подобную же участь. Вскоре после этого В. А. Манасеин сошелся с Е. М. Достоевской (1853–1932), племянницей Федора Михайловича, дочерью его брата Михаила, известного в то время литератора, поэта, переводчика и издателя, и прожил с нею в гражданском браке 28 лет, до самой своей смерти, формально оставаясь мужем М. М. Манасеиной. Об этом пишет биограф В. А. Манасеина. Биографы же И. Р. Тарханова ничего не пишут о его научной и личной связи с М. М. Манасеиной. Ее имя не встречается в списке работ, вышедших из лаборатории И. Р. Тарханова или выполненных при его консультации. Таким образом, взаимоотношения этих четырех весьма достойным людей (М. М. Коркуновой-Манасеиной, В. А. Манасеина, Е. М. Достоевской и И. Р. Тарханова) и причины, не дававшие им решить свои личные проблемы, остаются неизвестными. Будем надеяться, что будущие историки науки прольют на это свет. Вероятно, связь Марии Михайловны с Иваном Романовичем была недолгой и, будучи бездетной, остаток жизни она провела в одиночестве...

Манасеина отличалась исключительным трудолюбием, она напряженно работала всю свою жизнь: проводила физиологические опыты на собаках, психофизиологические и психологические исследования на людях, писала научные и научно-популярные книги, статьи и рефераты для русских медицинских журналов, занималась переводами, много путешествовала по России и Европе, участвовала в различных научных конференциях, включая I Международный конгресс по медицине в Риме в 1894 г. (см. далее) и IV Международный конгресс по психологии в Париже в 1900 г. На последнем она представила результаты своих опытов, касающиеся действия различных видов пищи на поведение собак.

Необходимо отметить, что научные заслуги М. М. Манасеиной, похоже, остались недооцененными ее российскими современниками — она была более известна, как популяризатор научных и медицинских знаний, лектор, переводчик и референт. Список трудов М. М. Манасеиной, опубликованный к 40-летию литературной деятельности, включает 48 работ по различным вопросам физиологии, психологии, гигиены и педагогики, 16 критико-библиографических статей и 14 книг, переведенных ею с разных европейских

языков, которыми она в совершенстве владела. Вот перечень некоторых написанных ею книг, иллюстрирующий широту ее интересов: «О воспитании детей в первые годы жизни» (1870); «К учению об алкогольном брожении» (1871); «О письме вообще, о зеркальном письме в частности и о роли обоих полушарий головного мозга» (1883); «О ненормальности мозговой жизни современного культурного человека» (1886, франц. перевод 1890); «Сон как треть жизни человека, или физиология, патология, гигиена и психология сна» (1892); «Основы воспитания с первых лет жизни и до полного окончания университетского образования» (вып. 1–5, 1894–1902); «Об усталости вообще и об условиях ее развития» (1893); «Кое-что об искусстве» (1895); «О сознании» (вып. 1, 1896) и т.д. Педагогическая деятельность Манасеиной включала лекции по психологии и педагогике в различных образовательных учреждениях, а также публичные лекции в аудиториях «Соляного городка»[1], недалеко от ее дома на Английском проспекте, которые пользовались большой популярностью. Манасеина была почетным членом нескольких российских медицинских обществ. Она умерла в возрасте 60 лет «после продолжительной и тяжелой болезни», как было написано в многочисленных некрологах, появившихся в популярных журналах того времени. В них отмечалось ее «исключительное трудолюбие», «непременная доброжелательность» и «добрая память», которую она оставила о себе, как «одна из наиболее выдающихся русских женщин».

М. М. Манасеина как личность

Нам, людям XXI века, нелегко представить себе личность этой действительно выдающейся русской женщины второй половины XIX века. В зрелом возрасте М. М. Манасеина полностью отказалась от революционных увлечений молодости, в полном соответствии с французской поговоркой: «Если человек в 20 лет не был левым — у него нет сердца; если он к 40 годам не стал правым — у него нет ума». Даже выдающиеся современники высказывали о ней весьма противоречивые мнения. Несмотря на то, что Марья Михайловна написала книгу о религиозном воспитании, Николай

1 «Соляный городок» — комплекс зданий в центральной части С.-Петербурга, где находился крупнейший научно-просветительский центр дореволюционной России.

Лесков в письме Льву Толстому от 19 сентября 1894 г. из Петербурга отмечал, что она «…крайняя материалистка, которая все требовала: “Дайте мне твердую положительную веру с устойчивым основанием”». Манасеина опубликовала в 1894 г. в Париже брошюру на французском языке под названием «Пассивный анархизм и граф Лев Толстой», в которой критиковала политические взгляды Толстого, его призыв к пассивному неприятию всякого давления со стороны государства. В связи с этим Л. Н. Толстой в письме В. В. Стасову от 4 сентября 1894 г. из Ясной Поляны писал, что М. М. Манасеина «либералка с оттенком революционерства».

Шесть десятилетий спустя биографы опять не смогли прийти к единому мнению относительно личности М. М. Манасеиной. Г. И. Арсеньев, биограф (сталинского периода) ее мужа, писал о ней в этой связи: «Отрекшись от “революционных грехов” своей молодости, она стала воинствующей реакционеркой, о чем достаточно ярко свидетельствуют те докладные записки, которые она подавала министру народного просвещения. Одна из этих записок трактовала о лучших методах борьбы со студенческим революционным движением, а другая была посвящена вопросу о том, “какими средствами можно воспитать в наших юных подрастающих поколениям чувства горячей любви к царю и его семье”»... Переход в реакционный лагерь бывшей участницы революционного движения и публичное изъявление верноподданнических чувств были оценены по достоинству царским правительством и награждены с необычайной щедростью. Александр III назначил Манасеиной за «полезную литературную деятельность» пожизненную пенсию, а Николай II вскоре после своего вступления на престол распорядился выдать ей единовременное пособие в 10 000 рублей».

Этот биограф, не зная, по-видимому, о выдающемся вкладе Манасеиной в русскую и мировую науку, счел возможным обвинить ее во всех грехах — «большой неразборчивости в денежных делах», «немалом корыстолюбии» и пр. — как будто в царской России XIX века женщина, даже дворянка, могла заниматься научной, общественной и литературной деятельностью, путешествовать и вообще вести независимый образ жизни иначе, чем находясь под высочайшим покровительством! И не символично ли, что все эти обвинения прозвучали в один из самых страшных периодов нашей истории, сразу после «сессии ВАСХНИЛ» и «Павловской сессии»?

Забавно, что другие ее биографы того же периода (С. И. Винокуров и Р. В. Чаговец), наоборот, превозносили до небес «исследование Марьи Михайловны Манассеиной», которое «показало творческую силу материалистического подхода к решению биохимических вопросов, несомненно утвердило материалистическое направление в изучении ферментов» и т.д. «Эта дискуссия (между Пастером и Либихом. — *К.В.*), внешне чисто научная, а по-существу принципиальная, философская, была радикально решена в пользу материализма исследованиями русской женщины-ученой...». При этом авторы «скромно умалчивают» о том, что все эти факты были добыты М. М. Манасеиной отнюдь не в России, а в лаборатории Ю. Визнера в Вене!

Вклад М. М. Манасеиной в науку о сне

Вернемся к ее деятельности в области физиологии. И. Тарханов, между прочим, чрезвычайно интересовался проблемой сна, его перу принадлежат труды: «К физиологии нормального сна у животных» и «Спит ли спинной мозг?»; вероятно, под его влиянием сотрудница и ученица М. М. Манасеина провела первые в истории науки опыты по депривации (лишению) сна. Результаты этого исследования были доложены М. М. Манасеиной на I Международном конгрессе по медицине в Риме в 1894 г. и в том же году опубликованы в журнале *Archive italienne de biologie* на французском языке. Эксперименты были выполнены на 10 щенках 2–4 месячного возраста, которых поддерживали в состоянии постоянного бодрствования, лаская их и заставляя непрерывно двигаться. Оказалось, что все животные при этом неизменно погибали в течение 5 суток, причем, чем моложе щенок, тем быстрее наступала смерть. В ходе депривации температура тела собак постепенно падала, и к концу депривации она была на 4–6° ниже, чем в норме. Двигательная активность щенков по мере депривации замедлялась и ослабевала, индекс эритроцитов падал. Снижение веса, однако, было не очень значительным (на 5–13%). Визуальное обследование органов (без микроскопа) выявило многочисленные кровоизлияния в мозговой ткани, разрушения мозговых сосудов (с включением, вероятно, периваскулярных инфильтратов), а также «дегенерацию жировой ткани» в некоторых мозговых «ганглиях». Анализируя свои результаты, Манасеина пришла к выводу, что основные эффекты продолжительной депривации сна возникают

в мозгу, и отличны от тех, которые возникают у собак, погибших от голода в течение 20–25 суток. Таким образом, заключила Манасеина, сон для организма важнее пищи. Она отвергла «странную точку зрения на сон, как на бесполезное, глупое и даже вредное времяпрепровождение».

Манасеина также выполнила интересное психологическое исследование сновидений. В течение 5 лет она собирала записи снов у 37 различных людей и пришла к следующим выводам: люди образованные и ведущие активную мозговую жизнь видят больше снов, чем люди малообразованные и отсталые; сны образованных людей более логичны, сложны и разнообразны; у журналистов, химиков, учителей и других работников «умственного труда» бывает лишь от 3 до 10 ночей *без сновидений* в месяц, а у рабочих — от 8 до 25; сны становятся более редкими с возрастом. С современной точки зрения эти наблюдения отражают в большей степени особенности вербальных отчетов о сновидениях: естественно, что более образованные люди дают более богатые и развернутые отчеты о своих снах!

В 1889 г. М. Манасеина опубликовала большую книгу под названием: «Сон как треть жизни человека, или физиология, патология, гигиена и психология сна» (2-е изд., 1892). Эта книга явилась настоящей энциклопедией, где впервые в популярном изложении приводились все знания того времени по проблеме сна. Переработанное и значительно дополненное ее издание вышло на английском языке в 1897 г. Были добавлены важные результаты, полученные Манасеиной в опытах с лишенными сна щенками (см. выше), экспериментально вызванные эпизоды спутанного сознания, вызванные пробуждением из явно «глубокого» сна ее испытуемых, вышеописанное исследование сновидений и т.п. Книга имела огромный успех, была переведена также на шведский язык и распространялась по всей Европе. По мнению Манасеиной, ученые, признающие сон за остановку или диастолу мозговой деятельности, ошибаются, так как во время сна мозг вовсе не спит, не бездействует весь целиком, а засыпанию подпадают только те части его, которые составляют анатомическую основу, анатомический субстрат сознания. «Сон есть время отдохновения нашего сознания», — писала она там же. Марья Михайловна как бы вступала в скрытую полемику со своим учителем И. Р. Тархановым, который как раз писал о сне, как о «диастоле мозговой активности», хотя и понимал, что какие-то функции мозга, связанные с регуляцией

сердечной деятельности, дыхания и других вегетативных функций, сохраняются и во сне. Эта книга о сне — наиболее известное из всех произведений Манасеиной, ряд одобрительных рецензий на нее появился в отечественной и зарубежной прессе.

Работы Манасеиной оказали значительное влияние на исследования сна. В 1898 г. три итальянских исследователя, Л. Дадди и Дж. Тароцци из Пизы и К. Агостини из Перуджи, вдохновленные работами Манасеиной, провели более тщательное изучение депривации сна у собак. Они также пришли к заключению, что длительная непрерывная бессонница оказывает влияние на гистологию мозга. Эти исследователи в целом подтвердили данные Манасеиной о связи сна с мозговой активностью и ее вывод о том, что функция сна — хоть она и остается неизвестной — является витальной. В 1896 г. два американских психолога — Дж. Патрик и Дж. Гилберт — явно под влиянием пионерской работы Манасеиной, выполнили первое исследование по депривации сна у человека. Их работа была процитирована и детально изложена в английском издании книги Манасеиной 1897 г., а Патрик, в свою очередь, опубликовал положительную рецензию на книгу Манасеиной в журнале *Science* в 1898 г.

Интересно, что сама Манасеина не предполагала образования каких-то специфических веществ под воздействием процедуры лишения сна; она считала, что причиной гибели подопытных животных в ее опытах было нарастающее утомление. Первые попытки обнаружить накопление подобных веществ (гипнотоксинов) в организме лишенных сна животных-доноров и их перенос нормальным животным-реципиентам были выполнены в начале минувшего столетия независимо друг от друга японским ученым Куниоми Ишимори и французским Анри Пьероном. Похоже, однако, что это произошло именно под воздействием работ Манасеиной: оба исследователя ссылались на ее книгу, и оба использовали в своих опытах собак и способы лишения сна, разработанные Манасеиной.

Таким образом, главный вклад Манасеиной в психофизиологию связан с изучением сна. Бóльшая часть ссылок на ее работы, включая те, что содержатся в исследованиях тотальной депривации сна у человека и животных, выполненных во второй половине XX и начале XXI века, относятся к ее публикациям по сну. В сущности, она явилась основателем экспериментальной сомнологии, и здесь приоритет русской науки является несомненным.

Заключение

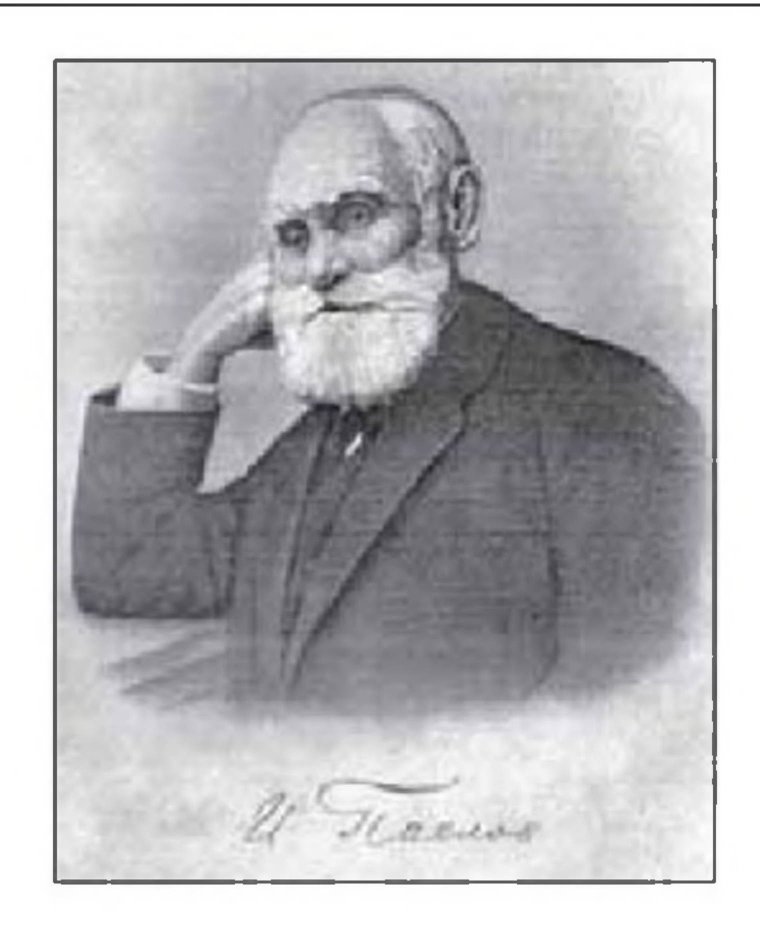
Вообще, идея о трех формах существования души — бодрствовании, спокойном сне и сне со сновидениями (в современных терминах — бодрствование, медленная и быстрая фазы сна) — впервые, видимо, прозвучала в Упанишадах и Ведах, древнеиндийских эпосах, созданных, как полагают, более трех тысяч лет назад. Однако то, что казалось естественным восточным мудрецам, оставалось из-за изолированного развития цивилизаций в те далекие времена неизвестным и чуждым европейской натурфилософии. Со времен Аристотеля, который писал: «Сон же, по-видимому, принадлежит по своей природе к такого рода состояниям, как, например, пограничное между жизнью и не жизнью, и спящий ни не существует вполне, ни существует...», сон рассматривался как некое маргинальное состояние, пограничное между жизнью и смертью, а наличие сновидений — лишь как признак недостаточно глубокого сна. Таких представлений придерживались и З. Фрейд (1856–1939), писавший об охранительной роли сновидений, препятствующих преждевременному пробуждению, и И. П. Павлов (1849–1936), и даже Натаниэль Клейтман (1895–1999) — крупнейший сомнолог первой половины минувшего века (см. далее), первооткрыватель РЕМ-сна (REM-sleep, быстрая или парадоксальная фаза сна). Поэтому гипотеза Манасеиной о том, что мозговой «субстрат бессознательного» сохраняет свою активность во сне, намного опередила свое время. По-видимому, именно Манасеина сделала первый шаг к созданию новой «научной парадигмы» (если пользоваться куновской терминологией) о трех состояниях сознания, которая получила свое окончательное завершение в работах крупнейшего сомнолога второй половины XX века, французского нейрофизиолога и невролога Мишеля Жуве («Я сплю, я вижу сны — следовательно, я существую! Более того, «я *должен* спать и видеть сны, дабы существовать» — Жуве, 2008, с. 36).

Имя этой замечательной женщины не должно быть забыто.

Литература

Жуве М. Похититель снов (пер. с франц. В. М. Ковальзона и В. В. Незговоровой). М.: Время. 2008.

Kovalzon V. M. Some notes on the biography of Maria Manasseina // J. Hist. Neurosci. 2009. V. 18. No. 3. P. 312–319.



И. П. Павлов и наука о сне

Известно, что великий Павлов чрезвычайно интересовался проблемой сна и считал ее одной из ключевых в изучении высшей нервной деятельности. Все знают его определение сна, как «разлитого коркового торможения». После открытия быстрого (парадоксального) сна, сна со сновидениями, казалось, что павловская теория в этой своей части безнадежно устарела. Разумеется, мысль о создании физиологии сновидений «и во сне не могла ему присниться», если уместно привести такой каламбур; однако, рассматривая медленноволновый (медленный, ортодоксальный) сон, сон вообще, сейчас, в начале III тысячелетия, можно задаться вопросом: «А так ли уж неправ был И. П. Павлов в своих представлениях о сне?» Разумеется, в ту, «до-электроэнцефалографическую», эпоху эти представления могли быть лишь чисто интуитивными, но, вспоминая об открытиях последних лет: мощной активации тормозных нейронов и выбросе их медиаторов — ГАМК, галанина и аденозина в медленном сне, активации, которая начинается в локальных гипоталамических областях и постепенно распространяется по всему мозгу; о тонической гиперполяризации в медленном сне как периоду своеобразного функционального восстановления нейронов и т.п., можно усомнится в том, что интуиция на сей раз подвела гениального ученого.

В конце своей долгой жизни, в 1935 г., И. П. Павлов высказал следующую мысль: «Ясное дело, что наша дневная работа представляет сумму раздражений, которая обусловливает известную сумму истощения, и тогда эта сумма истощения, дошедшая до конца, и вызывает автоматически, *внутренним гуморальным путем* (выделено мной. — *К. В.*), тормозное состояние, сопровождаемое сном». Эту формулировку можно назвать пророческой — она звучит вполне актуально и в наши дни.



Н. Клейтман — крупнейший сомнолог первой половины XX века

Натаниэль Клейтман (1895–1999) — крупнейший сомнолог первой половины прошлого века, первооткрыватель быстрого (парадоксального) сна. В 1995 г. на ежегодной конференции Американского общества по изучению сна отмечалось столетие со дня его рождения. Это событие стало небывалым в истории науки, потому что на чествовании присутствовал сам юбиляр!

Он родился в России, в Кишиневе, и еще в школе проявил способности к математике и естественным наукам. Решив стать врачом, Клейтман поступил на медицинский факультет университета в Бейруте, который в то время был частью Османской империи. Однако успел проучиться там всего год: началась Первая мировая война, Турция выступила на стороне Германии против государств Антанты, и Клейтман, как представитель враждебной страны, был интернирован. Вместе с ним в изоляции оказались и другие «нежелательные иностранцы», большинство из которых были американцами. На выручку к ним пришел американский военный корабль, который взял на борт всех интернированных и доставил их в гавань Нью-Йорка. Заплатив 25 долларов пошлины и подписав бумагу, в которой он обязался никогда больше не возвращаться в Бейрут, Клейтман сошел на берег американцем.

Он изучал физиологию и психологию в университете Нью-Йорка, а затем Чикаго, и по окончании был оставлен при кафедре психологии на низшей должности инструктора (приблизительно соответствующей нашему препаратору). Клейтман проработал на этой кафедре всю свою жизнь, пройдя путь до «полного профессора». Он увлекся исследованиями психофизиологии сна и в 1920-е годы проводил опыты по лишению сна на самом себе. Эти опыты привлекли внимание самого Павлова! В 1936 г. Клейтман опубликовал энциклопедическую по охвату проблемы монографию «Сон и бодрствование» (2 изд., 1963). В ней он впервые сформулировал концепцию, которую считал своим крупнейшим научным достижением, о существовании так называемого «основного цикла покоя–активности» (от англ. *Basic Rest-Activity Cycle*, BRAC). Эта гипотеза намного опередила свое время; она получила многочисленные подтверждения в исследованиях на людях и экспериментах на животных, проведенных в последние десятилетия, и в настоящее время является основой одного из наиболее плодотворных и бурно развивающихся направлений в психофизиологии: исследовании внутрисуточных биоритмов человека. Сейчас можно считать доказанным, что, помимо 25-часового «циркадианного», всю нашу жизнь пронизывает полуторачасовой «диурнальный» ритм, определяющий днем — чередование сонливости и бодрости, голода и жажды, а ночью — смену медленного и быстрого сна.

Однажды Клейтману попалась на глаза работа русских авторов М. П. Денисовой и Н. Л. Фигурина: «Периодические явления во сне у детей», опубликованная во II сборнике «Новое в рефлексологии и физиологии нервной системы» (1926), в которой описывались периодические эпизоды учащения дыхания и движений глазных яблок, сочетавшиеся со снижением общей двигательной активности, во сне у детей (от 2-х месяцев до 2-х лет). Эта работа послужила отправной точкой для революционного открытия четверть века спустя Клейтманом и его аспирантом Юджином Азеринским (1921–1998) «сна с быстрыми движениями глаз» (REM-sleep; синонимы: парадоксальный, быстрый, активированный, ромбэнцефалический, десинхронизированный сон, сон со сновидениями и др.). Родители Азеринского также были выходцами из России, поэтому он тоже знал русский язык. Это открытие совершило революцию в науке о сне, изменило все прежние представления о его природе и, в сущности, положила начало подлинно научному подходу к изучению этой проблемы.

Сам Клейтман, однако, так не считал, преуменьшая значение собственного открытия. Это явствует из второго издания его книги (1963), которое он подготовил после выхода на пенсию в 1959 г., завершив, таким образом, свою научную карьеру. Согласно точке зрения Клейтмана и некоторых его сторонников, сон — это единый процесс, а фаза быстрого сна является лишь отражением периодического «вторжения» механизмов бодрствования внутрь процесса сна. Недаром Клейтман и Азеринский назвали это состояние Stage-1-REM, т. е. стадия засыпания (дремоты) с быстрыми движениями глаз, воспринимая его как лишь как переходное между бодрствованием и сном. Как писал в одной из своих статей М. Жуве (см. далее), «над всеми американскими сомнологами довлели догматы психоанализа». Продолжая эту мысль, можно сказать, что над всеми сомнологами (до Жуве) довлели аристотелевские догматы, и Манасеина (см. выше), можно думать, была первой, кто сделал шаг к освобождению от них.



М. Жуве и В. Ковальзон на Конгрессе в Лионе,
посвященном 50-летию открытия парадоксального сна (2009 г.)

М. Жуве, крупнейший сомнолог второй половины XX века

Профессор Мишель Жуве — крупнейший сомнолог второй половины XX века, которому современная наука о сне («сомнология», «гипнология», или «онейрология») обязана большей частью своих поразительных открытий. Профессор Жуве — гордость Франции, один из крупнейших ее ученых, член Национальной академии наук, лауреат многих национальных и международных научных премий; как говорят журналисты, неоднократно выдвигался и на Нобелевскую премию, которую он, будем надеяться, еще получит. Впрочем, стоит напомнить, что такие величайшие ученые XX века в области физиологии и медицины, как Зигмунд Фрейд («комплексы»), Уолтер Кеннон («гомеостаз»), Ганс Селье («стресс») так и не стали лауреатами Нобелевской премии...

Жуве родился в 1925 г. недалеко от Лиона. Его отец был врачом, но интеллект и уровень знаний этого человека намного превышал «среднемедицинский». Вся семья была на редкость талантлива, так, брат Жуве (к сожалению, безвременно умерший) был в свое время самым блестящим из молодых физиков-теоретиков во Франции.

Во время Второй мировой войны Мишель Жуве, тогда студент-медик, был призван в армию, воевал под Страсбургом. В период оккупации ушел в партизаны-маки, сражался в горах недалеко от Лиона, был ранен. Имеет боевые награды. После войны Жуве закончил учебу во Франции и аспирантуру в США, в лаборатории крупнейшего нейрофизиолога Гораса Мэгуна. Затем вернулся во Францию, в родной Лион, на кафедру экспериментальной медицины Университета им. Клода Бернара, которую вскоре возглавил, и оставался на этом посту более тридцати лет, вплоть до своей отставки в 1995 г.

Жуве одним из первых в конце 1950-х гг. наблюдал и регистрировал электрофизиологические проявления быстрого сна (парадоксального сна, сна со сновидениями) у кошки. Справедливости ради следует отметить, что за несколько лет до него эти феномены у человека и кошки описали американские авторы: Н. Клейтман и его аспиранты Юджин Азеринский и Билл Демент. Однако по-настоящему понял, *какое* открытие было сделано, и создал новую парадигму (как говорят философы) именно Жуве. Согласно Жуве, парадоксальный сон (этот термин также принадлежит ему) — не классический сон и не бодрствование, а особое, третье состояние организма, характеризующееся парадоксальным сочетанием активности мозга и расслабления мышц, как бы активное бодрствование, направленное внутрь.

В 1960-е гг. Жуве внес громадный, неоценимый вклад в физиологию сна. Он превратил кафедру экспериментальной медицины в самый крупный в Европе и один из крупнейших в мире институтов по экспериментальному и клиническому изучению сна. Им и его коллегами была изучена и досконально описана вся феноменология сна, его анатомическая основа, нейрофизиологические, биохимические, онто- и филогенетические аспекты, и прочее. В числе экспериментальных открытий Жуве были и совершенно фантасти-

ческие, достойные Гуго Ласэва[1], — например, кошка, демонстрирующая свои сновидения[2]. Нашим ученым Мишель Жуве известен главным образом как автор методики «стресса по Жуве» (как назвал ее известный патофизиолог, проф. Ф. З. Меерсон), в ходе которой подопытное животное (мышь, крысу или кошку) помещают на небольшой островок, окруженный водой. Во время быстрого сна происходит полное мышечное расслабление, и животное сваливается в воду. Пребывание на островке в течение нескольких суток вызывает почти полное подавление быстрого сна, а также значительное снижение медленного сна и сильный стресс у животного[3].

Мишель Жуве — личность почти легендарная, его собственная жизнь была интересна и насыщена событиями, о чем он рассказал в своей книге «Похититель снов»[4]. Роман вышел в Париже, в конце 2004 г., в том же издательстве «Одиль Жакоб», где ранее были опубликованы его роман «Замок снов» и сборник научных эссе «Сон и сновидение». «Похититель снов» написан в жанре детектива, действие которого происходит в наши дни, но фабула лихо закручена на том же сюжете — проблеме сна и сновидений, которой

---

1 Гуго Ласэв — придуманный М. Жуве гениальный французский ученый XVIII века, медик по образованию, философ и натуралист, испытывавший особый интерес к загадке сна и сновидений. Анализируя полторы тысячи своих снов, которые он записывал тотчас после пробуждения на протяжении шести лет, Ласэв обнаружил, что определенные картины и сюжеты время от времени повторяются, подчиняясь строгой математической закономерности. Располагая лишь примитивными механическими и оптическими приборами своего времени, он сделал открытия, которые составляют гордость нейрофизиологии второй половины XX века. Он догадался о существовании в головном мозге центра сна, о наличии в организме особых веществ, регулирующих сон, сформулировал гипотезу о функции сновидений и т. д. Неутомимый путешественник, Ласэв бесследно исчез в одной из экспедиций Лаперуза к далеким островам Рюкю в западной части Тихого океана. К счастью, спустя двести лет дневники Ласэва якобы были случайно обнаружены в сундуке, купленном на распродаже антикварных изделий, и легли в основу романа М. Жуве «Замок снов», опубликованного и в России (серия «Наука для всех», пер. В. М. Ковальзона. М.: Век 2, Фрязино, 2006).

2 Э. Р. Моррисон. Окно в спящий мозг. «В мире науки». М.: Мир, 1983, № 6, с. 62–71.

3 В. М. Ковальзон. Стресс, сон и нейропептиды. Природа, 1999, № 5, с. 63.

4 М. Жуве. Похититель снов, пер. с франц. В. М. Ковальзона и В. В. Незговоровой (серия «Самое время!»). М.: Время, 2008.

были посвящены предыдущие книги автора. Герой романа — сам Жуве, инвалид войны, получивший тяжелое ранение в боях с гитлеровцами, приезжает лечиться на грязевой курорт в Северной Италии, где попадает в круговорот захватывающих событий, становясь жертвой собственных открытий... Процесс «деперсонализации» героя книги описан автором с необычайным мастерством. Сам автор в беседах и письмах к переводчикам неоднократно предупреждал, чтобы читатель не расценивал все, что говорит герой книги, как отход от естественнонаучной позиции самого автора. «Да, герой этой книги — я сам, но “я” — находящийся в состоянии измененного сознания», — подчеркивает Жуве.

В целом, несмотря на огромный вклад Жуве, его коллег и других сомнологов второй половины XX века в расшифровку механизмов быстрого сна и, соответственно, сновидений, вопросы «зачем?», «для чего?» и поныне остаются без ответа. Этот ответ, несомненно, рано или поздно будет дан нейрофизиологами и сомнологами XXI века. Что лежит в основе мировоззрения Жуве — это вера в безграничную мощь познающего разума, способного, в конечном счете, познать и самое себя...



А. М. Вейн: человек и время

Александр Моисеевич Вейн родился 6 февраля 1928 г. в семье известного московского врача, профессора Моисея Аркадьевича Вейна. В 1951 г. он с отличием окончил лечебный факультет 2-го Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова (ныне — Московский медицинский университет им. Н. И. Пирогова) и по распределению работал в течение трех лет врачом-невропатоло-

гом, заведующим отделением и главврачом в областной больнице в Вологде. По возвращении в Москву поступил в ординатуру в Центральный институт усовершенствования врачей к крупнейшему неврологу и нейрофизиологу, организатору науки и медицины Николаю Ивановичу Гращенкову. После окончания ординатуры Александр Моисеевич был приглашен на работу во вновь созданную Лабораторию нейрогуморальных регуляций (см. далее).

В лаборатории Н. И. Гращенкова Александр Моисеевич прошел все ступени академической карьеры — младшего и старшего научного сотрудника, защитил кандидатскую (1959) и докторскую (1964) диссертации, а после внезапной кончины Н. И. Гращенкова в 1966 г. стал его преемником, возглавив лабораторию, получившую имя своего основателя. На этом посту он продолжил ту же политику, которую проводил его учитель — при появлении вакансий брал на работу людей по их деловым и профессиональным качествам, игнорируя всякие «сопутствующие факторы». Однако то, что сходило с рук «старому чекисту» Н. И. Пропперу (Гращенкову), не могло быть дозволено молодому беспартийному неврологу А. М. Вейну! «Неправильная» кадровая политика, проводимая руководством лаборатории, вызывала поток доносов, в том числе и со стороны некоторых сотрудников самой лаборатории, и бешеную злобу инстанций, собиравших эти доносы, которые ждали только подходящего случая, чтобы поквитаться с Александром Моисеевичем. Через несколько лет (в 1970 г.), под предлогом реорганизации лаборатории имени Гращенкова, Александр Моисеевич был освобожден от исполнения обязанностей ее руководителя и на эту должность распоряжением Президиума АН СССР назначен престарелый академик В. В. Парин, только что покинувший пост директора «космического» Института медико-биологических проблем Минздрава СССР. На одной из первых же встреч В. В. Парин заявил Александру Моисеевичу, что не намерен видеть бывшего руководителя в числе своих подчиненных...

Александр Моисеевич с узкой группой преданных ему сотрудников (врачей-невропатологов по образованию) был вынужден уйти из лаборатории и «большой» Академии. В этот критический для него и его коллектива момент нескольким влиятельным друзьям и коллегам Александра Моисеевича удалось организовать его встречу с тогдашним министром здравоохранения СССР, академиком Б. В. Петровским, который сумел оценить уровень работы коллектива и масштаб личности его руководителя. Своим приказом министр перевел группу А. М. Вейна в подведомственный ему

Научно-исследовательский центр 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова, где Александр Моисеевич организовал и возглавил Отдел патологии вегетативной нервной системы, а после создания нового факультета повышения последипломного образования Александр Моисеевич организовал кафедру нервных болезней на этом факультете, и на посту ее руководителя оставался до конца своих дней. Он сохранил два основных направления научной и клинической работы возглавляемого им коллектива: вегетативная патология, а также физиология и патология сна человека.

Что касается покинутой им не по своей воле Лаборатории имени Гращенкова, то судьба ее в отсутствие Александра Моисеевича была драматичной: через полтора года В. В. Парин умер, лаборатория была расформирована, уникальный коллектив — распущен, сотрудники разбрелись, кто куда, некоторые эмигрировали... Таковы были будни советской науки, о которой теперь принято говорить не иначе, как с ностальгическим придыханием...

Я знал Александра Моисеевича на протяжении 37 лет, наблюдал его в официальной и неофициальной обстановке и всегда восхищался его исключительными личными качествами. В молодости он много занимался спортом, играл в волейбол за сборную вузов Москвы (в одной команде с В. Е. Соколовым — будущим академиком и директором Института им. А. Н. Северцова РАН, в котором я работаю с 1973 г.). Всегда подтянутый, бодрый, энергичный, улыбающийся, он буквально источал доброжелательность и заражал своей энергией всех окружающих. Разумеется, он бывал весьма строгим и требовательным, каким и должен быть настоящий руководитель, но всегда был прост и скромен в общении, никогда не опускался до унижения провинившегося сотрудника. Он часто выступал в поддержку молодых коллег в их конфликтах с «микрошефами» и даже шел на нарушение субординации при этом — редчайший случай в медицинских и научных коллективах! Он всегда учил, что каждому молодому сотруднику нужно дать шанс; как он им воспользуется — это уже его дело, но исходные шансы у всех должны быть равны. Возглавляемый им коллектив превратился в уникальную «фабрику» по производству классных специалистов — неврологов и сомнологов: более сотни человек под его руководством защитили кандидатские диссертации, а почти половина из них через несколько лет защитила еще и докторские! Александр Моисеевич был основателем и бесспорным лидером российской медицины сна и физиология сна человека. Он организовал первый в СССР и Российской Федерации Центр

нарушений сна, ныне возглавляемый его учеником, профессором Я. И. Левиным. Самим своим существованием Александр Моисеевич придавал авторитет и весомость всем сомнологическим исследованиям в нашей стране.

Александр Моисеевич был настоящий интеллигент, широко и разносторонне образованный, знаток литературы, театра, кино... Он говорил: «Все читающие люди делятся на две категории: одни любят Толстого, другие — Достоевского. Я люблю Толстого!» Он, действительно, знал творчество Л. Н. Толстого почти на профессиональном уровне. Всем участникам 2-й Всероссийской конференции по сомнологии в Москве в 2000 г. запомнился его замечательный доклад о сне и сновидениях в произведениях Льва Толстого.

О его удивительном душевном благородстве, столь редком в наши дни, можно рассказывать легенды. Вот только один случай. Один сотрудник Александра Моисеевича (назовем его Виктором), человек весьма одаренный, но, как многие талантливые люди, обладавший «ершистым» и неуживчивым характером, вступил с ним в конфликт и, считая себя несправедливо обиженным, был вынужден покинуть коллектив — случай довольно редкий в его истории... Через несколько лет они оба встретились случайно на одной зарубежной научной конференции, оказавшись соседями по гостиничным номерам. К изумлению Виктора, Александр Моисеевич первым подошел к нему и сказал: «Давайте забудем все, что было! Давайте начнем наши отношения сначала!» После этого он каждое утро будил Виктора, приносил ему кофе и всеми возможными способами демонстрировал свое расположение к этому своему бывшему сотруднику, который был моложе его на 15 лет и не занимал в то время никаких постов! Разумеется, Виктор был совершенно поражен и обезоружен; обида и раздражение улетучились навсегда...

Казалось бы, при таком отношении к людям у Александра Моисеевича просто не могло быть врагов, но они были, и еще какие! Это их стараниями Александр Моисеевич Вейн — крупнейший невролог, основатель и лидер отечественной «медицины сна», под руководством которого на протяжении 40 лет развивалась советская, а потом российская физиология сна человека, лишь на склоне лет был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, и лишь за полтора года до кончины — ее действительным членом. В выдвижении кандидатуры Александра Моисеевича на избрание в академики РАМН ключевую роль сыграл ректор Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, академик М. А. Пальцев.

Когда я позвонил Александру Моисеевичу, чтобы поздравить с этим избранием, он грустно ответил мне: «Мне уже все равно... Мне это уже не нужно». — «Но это нужно нам всем, нашей сомнологии!» — пытался я подбодрить его. — «Ну, разве что так...» — меланхолически ответил Александр Моисеевич, как будто что-то предчувствуя... Вскоре он узнал, что дни его сочтены, и принял последний удар судьбы с исключительным мужеством.

В феврале 2003 г. Александр Моисеевич отмечал свой 75-летний юбилей и опасался, что громадный 600-местный зал Дома ученых будет слишком велик для такого камерного события... Оказалось, что зал этот едва смог вместить всех желающих выразить свою любовь и восхищение этим замечательным человеком — врачом, ученым, педагогом, популяризатором медицины! Александр Моисеевич, сильно исхудавший и осунувшийся после тяжелой операции, был по-прежнему бодр. Нам всем казалось, что он идет на поправку; хотелось верить, что усилия современной медицины продлят его жизнь хотя бы на несколько лет... Увы! Мы все жестоко ошибались. Мучительная смерть уже поджидала его: он скончался 17 июня 2003 г. Его светлый облик будет вечно жить в нашей памяти.

Российская сомнология сегодня

Сомнология — бурно развивающаяся область нейробиологии, имеющая исключительно важные теоретические и прикладные аспекты. Девизом сомнологии можно считать слова крупнейшего сомнолога второй половины XX века Мишеля Жуве (Франция): «Кто познает тайну сна — познает тайну мозга».

Экспериментальная сомнология зародилась в России более 100 лет назад. Ее основатель — замечательная русская ученая М. М. Манасеина (1843–1903), ученица известного петербургского физиолога И. Р. Тарханова, автор книги «Сон как треть жизни» (2-е изд., 1892). В XX в. И. П. Павлов много и плодотворно размышлял о проблеме сна и ставил ее изучение в центр всей науки о высшей нервной деятельности. В конце своей долгой жизни, в 1935 г., он высказал мысль, которая звучит особенно актуально в наши дни: «Ясное дело, что наша дневная работа представляет сумму раздражений, которая обусловливает известную сумму истощения, и тогда эта сумма истощения, дошедшая до конца, и вы-

зывает автоматически, *внутренним гуморальным путем* (выделено мной. — *К. В.*), тормозное состояние, сопровождаемое сном».

Российские ученые и их идеи всегда играли важную роль в науке о сне. Крупнейший сомнолог первой половины XX века Н. Клейтман (1895–1999) родился и получил среднее образование в Кишиневе, его родным языком был русский. Отправной точкой для революционного открытия «сна с быстрыми движениями глаз» (синонимы: парадоксальный сон, быстрый сон, сон со сновидениями и др.), сделанного им и его аспирантом Ю. Азеринским (1921–1998), родители которого также были выходцами из России, послужила работа русских авторов М. П. Денисовой и Н. Л. Фигурина. Еще в 1926 г. эти исследователи описали во сне у детей периодические эпизоды учащения дыхания и движений глазных яблок.

Огромный ущерб был нанесен отечественной физиологии в результате победы догматиков, поддержанных Сталиным, на так называемой «павловской сессии» двух Академий наук в 1950 г. Несмотря на это, в послесталинский период в десятках лабораторий в различных городах СССР развернулись фундаментальные исследования механизмов регуляции цикла «бодрствование–сон». Проводились многочисленные научные конференции, в том числе и с участием крупнейших зарубежных специалистов, таких, как Мишель Жуве (Франция), Йен Освалд (Великобритания), Исмет Каракан, Уилс Вэбб и Аллен Хобсон (США) и др.

В возрождении научной сомнологии в Советском Союзе важную роль сыграли такие исследователи, как ныне здравствующий и активно работающий проф. А. Н. Шеповальников (Санкт-Петербург), автор монографии «Активность спящего мозга (Л.: Наука, 1971); глава Ростовской школы физиологов, проф. А. Б. Коган; действительный член Академии наук Грузии, проф. Т. Н. Ониани (Тбилиси). Особое место в истории научной сомнологии в СССР принадлежит крупнейшему неврологу и нейрофизиологу, организатору науки и медицины Николаю Ивановичу Гращенкову, возглавлявшему созданную в 1960-е годы в Москве Лабораторию нейрогуморальных регуляций.

Эта лаборатория была организована Н. И. Гращенковым, действительным членом Академии медицинских наук и членом-корреспондентом Академии наук СССР, в системе АМН СССР, а

в дальнейшем переведена в «большую» Академию, с целью создания какого-то противовеса удушающему влиянию «павловской сессии», последствия которой продолжали ощущаться еще много лет после смерти Сталина. В этой лаборатории можно было свободно заниматься и обсуждать такие вопросы, как физиология и патология лимбико-ретикулярного комплекса, роль гуморальной регуляции в физиологии и патологии центральной и периферической нервной системы и т.п., что в других физиологических учреждениях было тогда затруднительно...

В лаборатории Гращенкова родилась отечественная научная сомнология; здесь, под руководством А. М. Вейна (будущего академика РАМН, скончавшегося в Москве в июне 2003 г.) и Л. П. Латаша (скончавшегося в США в 2002 г.), молодые сотрудники Н. Н. Яхно (ныне — академик РАМН, заведующий кафедрой нервных болезней лечебного факультета Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова), В. С. Ротенберг (ныне — лектор в отставке Тель-Авивского университета, Израиль) и Л. И. Сумский (ныне — доктор медицинских наук, сотрудник НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского) в 1968 году на французском ламповом полиграфе «Альвар» провели первые в СССР непрерывные полиграфические записи ночного сна у здоровых испытуемых и неврологических больных. В последующие годы вместе со своими коллегами, ныне покойными В. П. Данилиным, М. Л. Райт, И. Г. Даллакян, Н. А. Власовым и проживающим ныне в США Г. А. Мановым с помощью новейшего по тем временам японского транзисторного полиграфа «Нихон Коден» они провели пионерские исследования обучения и состояния памяти во сне, субъективной оценки времени во сне, влияния дневного стресса на последующий ночной сон, а также различных форм патологии сна при нарколепсии, инсомнии, периодической спячке, сосудистых поражениях и опухолях мозга, диэнцефальном синдроме и пр. Здесь также было проведено одно из первых экспериментальных исследований сна в нашей стране: проведена многочасовая непрерывная регистрация полиграммы параллельно с высокочувствительной записью колебаний температуры мозга у крыс (В. М. Ковальзон), а также другие поисковые, новаторские исследования.

Основателем и бесспорным лидером советской и российской медицины сна и физиология сна человека был ученик Н. И. Гра-

щенкова Александр Моисеевич Вейн. Он организовал первый в СССР и Российской Федерации Центр нарушений сна, ныне возглавляемый уже его учеником, профессором Я. И. Левиным. Самим своим существованием Александр Моисеевич придавал авторитет и весомость всем сомнологическим исследованиям в нашей стране.

Разумеется, сомнология страдала от тех же пороков, что и вся советская наука — изоляции и бюрократизации. С одной стороны, лишь немногие исследования проводились на мировом уровне и носили подлинно новаторский характер; с другой — они имели недостаточный резонанс и зачастую оставались абсолютно неизвестными мировому научному сообществу. Так случилось с пионерской работой молодого тбилисского физиолога Л. Р. Цкипуридзе (ученика академика И. С. Бериташвили), который еще в 1950 г. описал стадии «спокойного» и «беспокойного» сна по поведению кошек и их электроэнцефалограмме.

В 1990-е годы, после распада СССР и катастрофического (в десятки раз) сокращения финансирования фундаментальных исследований в России, почти все экспериментальные работы в области сомнологии были постепенно свернуты, прекратилась научная смена поколений, молодежь ушла из науки в другие сферы деятельности или выехала на работу за рубеж. Во многих ведущих лабораториях мира, изучающих внутрисуточные ритмы и регуляцию цикла «бодрствование–сон», стали успешно работать молодые специалисты из бывшего СССР (России, Украины, Белоруссии, Грузии и др.). При этом многие российские исследователи рассматривали свое пребывание за рубежом как временное и были готовы вернуться на Родину, если будут воссозданы приемлемые условия для жизни и работы.

Героические и беспрецедентные усилия, предпринятые Джорджем Соросом по спасению «чистой» науки в России, имели, к сожалению, лишь кратковременный эффект: финансировавшийся им Международный научный фонд прекратил свою деятельность уже через 2,5 года после своей организации. Не оказали существенного влияния и работавшие в России другие международные фонды, такие как ИНТАС и CRDF, поскольку средства, которыми они располагали, были незначительны, а спектр исследований, которые они призваны поддерживать, — весьма широк.

В результате в 1990-е годы лишь несколько энтузиастов в Москве, Санкт-Петербурге и Ростове-на-Дону проводили экспериментальные исследования в области сомнологии. Медицинские аспекты сомнологии, тем не менее, продолжали успешно разрабатываться. Ведь медицина, в отличие от фундаментальной науки, сама находит внебюджетные источники своего финансирования. Важнейшую роль в деле сохранения и развития медицины сна в России сыграл уже упоминавшийся крупнейший невролог и сомнолог, академик РАМН А. М. Вейн (1928–2003). При его участии в различных городах России возникли новые клинические центры по нарушениям сна. В частности, в Москве — это центры, руководимые проф. Я. И. Левиным, проф. Р. В. Бузуновым и кандидатом медицинских наук А. Л. Калинкиным. А. М. Вейном были инициированы Всероссийские конференции «Актуальные проблемы сомнологии», которые проводились каждые два года и продолжаются после его кончины. Таких конференций проведено уже шесть, и в каждой из них участвовало более сотни врачей и ученых, в том числе молодых.

В 2000-е годы в политике и экономике нашей страны стали происходить положительные сдвиги, которые способствовали выходу из тупиковой ситуации в российской науке, и в фундаментальной сомнологии также наметилось некоторое оживление. В настоящее время при поддержке РФФИ, РГНФ и пары академических программ несколько исследовательских групп проводят фундаментальные сомнологические исследования. Среди них: Ю. Ф. Пастухов и сотрудники его лаборатории в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург), изучающие взаимодействие терморегуляции и сна у зимоспящих млекопитающих и птиц, а также некоторые молекулярные механизмы регуляции сна, связанные с так называемыми «белками теплового шока»; Г. А. Оганесян и сотрудники его лаборатории в том же Институте, изучающие главным образом фило- и онтогенетические аспекты регуляции «бодрствования–сна», а также взаимодействие механизмов сна и эпилепсии; А. А. Буриков и его сотрудники на кафедре общей биологии Педагогического института Южного федерального университета (Ростов-на-Дону), изучающие нейро- и психофизиологические механизмы сна; Е. В. Вербицкий и его сотрудники в отделе физиологии Южного научного центра РАН (Ростов-на-Дону), изучающие

взаимосвязь между механизмами сна и тревожности; И. Н. Пигарев в Институте проблем передачи информации РАН им. А. А. Харкевича (Москва), изучающий влияние вегетативных факторов на регуляцию сна; Л. М. Мухаметов и его сотрудники в Институте проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН (Москва), изучающие особенности сна у морских млекопитающих — дельфинов, тюленей, котиков; В. М. Ковальзон и его сотрудники в том же Институте, изучающие действие на сон различных биохимических веществ, возникающих в самом организме, а также экспериментальные модели различных патологических состояний: ишемии мозга, эпилепсии, паркинсонизма и др.; Я. И. Левин и сотрудники возглавляемого им Сомнологического центра, а также С. Б. Шварков, Г. В. Ковров и их сотрудники в Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, изучающие взаимодействие механизмов сна и стресса у здоровых испытуемых и больных инсомнией; В. Б. Дорохов и сотрудники возглавляемой им недавно организованной лаборатории бодрствования и сна Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва), изучающие механизмы утомления и засыпания, взаимоотношения сна и памяти и др.

Ключевой, однако, остается проблема финансирования фундаментальных исследований в области сомнологии. К сожалению, не во всех экспертных советах доминируют достаточно компетентные и объективные специалисты, осознающие важнейшую роль сомнологии в современных нейронауках. Как иначе объяснить, например, тот факт, что многие проекты по экспериментальной сомнологии, которые получали в свое время поддержку со стороны международных фондов МНФ и ИНТАС, некоторые отечественные эксперты по физиологии и медицинской науке из года в год с непонятным упорством отвергали? В то время как именно в этой области нейронаук в последние годы произошли открытия тех механизмов, которые играют ключевую роль в поддержании бодрствования и сознания, пищевом поведении, эмоциональных реакциях, запуске иммунных процессов и пр.

Значительное увеличение финансирования сомнологических исследований вряд ли возможно сделать без «привлечения иностранного капитала», в данном случае — крупных грантообразующих фондов США, объединенной Европы и Японии. Речь идет не о выделении особых средств в виде «гуманитарной помощи» для

наших ученых, а о взаимовыгодном сотрудничестве. Ведущие ученые, участвующие в формировании научной политики упомянутых фондов, возможно, не знают, что в настоящее время именно Россия может предоставить им такие возможности в фундаментальной сомнологии (да и вообще в экспериментальной биологии и медицине), какие они вряд ли смогут получить в какой-либо другой стране мира с развитой наукой.

Дело в том, что западный исследователь, опыты которого связаны с вивисекциями, в последние годы сталкивается с все более мощным противодействием многочисленных обществ охраны животных. Созданные первоначально с вполне разумными и благими целями (соблюдение правил гуманности при хирургических операциях, улучшение содержания лабораторных животных в вивариях, контроль за отловом в научных целях редких диких видов и т.п.) эти общества очень скоро выродились в обскурантские и мизантропические. Во главе таких организаций стоят лица, как правило, весьма невежественные, но чрезвычайно агрессивные и экстремистски настроенные; нормальное общение с ними практически невозможно. Научное сообщество на Западе оказалось беспомощным и беззащитным перед натиском, создающим совершенно бессмысленные и порой непреодолимые преграды перед исследователями даже в тех областях экспериментальной биомедицины, которые, как сомнология, дают непосредственный выход в клинику в виде новых лекарств и методов лечения...

В России же, к счастью, контроль над использованием подопытных животных в научных целях пока лежит на самих ученых, как это было на Западе еще лет 20 тому назад. Кроме того, только у нас современный исследователь имеет уникальную возможность для проведения зоофизиологических (в том числе — сравнительно-сомнологических) экспериментов на диких животных в лабораторных и полуестественных условиях, которые, в частности, предоставляют Черноголовская и Утришская биостанции Института проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН.

Представляется, что российским ученым целесообразно использовать все возможности — личные связи с зарубежными коллегами, членства в международных научных обществах, участие в конференциях и пр. — для разъяснения следующей позиции: кооперация с нашими исследователями выгодна зару-

бежным специалистам, поскольку в ряде случаев может предоставить уникальные возможности для проведения экспериментов. Хорошим примером такой кооперации является многолетнее изучение организации сна у морских млекопитающих, проводимое кандидатами биологических наук Л. М. Мухаметовым и О. И. Ляминым совместно с известным американским сомнологом, проф. Дж. Зигелем.

Некоторое время назад появились сообщения, что «утечка мозгов» стала волновать и американских законодателей, поскольку служит одним из каналов вполне легальной иммиграции в обход периодически вводимой Конгрессом квоты. В таком случае изменение политики зарубежных научных фондов, их поворот от поддержки исследований, проводимых исключительно на их собственной территории (пусть даже и с участием российских ученых), к поддержке (напрямую или при посредничестве РФФИ) совместных работ на базе российских институтов и научных станций поможет решить назревшую проблему. Люди, от которых это зависит (в США), как правило, доброжелательно настроенные и заинтересованные в науке, но крайне настороженно относящиеся ко всему, что «очень необычно и не совсем понятно». Необходимо добиться, чтобы они избавились от страха перед ответственностью за то, что будет происходить не у них «под крылышком», а в далекой и непонятной России.

В настоящее время мировая наука переживает подлинную революцию в области молекулярной биологии и генетики. Внедрение новых методов породило целый каскад блестящих открытий в области нейронаук, в том числе в сомнологии. Однако существо этих открытий, а также методические приемы, с помощью которых они были выполнены, остаются недостаточно известными в нашей стране. В связи с этим для привлечения интереса и активизации усилий широкого круга молодых специалистов были трижды в Москве (в 2001, 2003 и 2007 гг.) и дважды в Ростове-на-Дону (2005 и 2009 гг.) организованы и с большим успехом проведены конференции-школы по фундаментальным и прикладным проблемам сомнологии. С самого начала эти мероприятия получили название «Сон — окно в мир бодрствования», которое спустя годы стало их настоящим девизом. Они были ориентированы на самые последние достижения в области изучения цикла «сна–бодрствования» и проводились на базе ведущих научных центров стра-

ны — Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии (ИВНД и НФ) РАН, Института нейрокибернетики им. А. Б. Когана Ростовского государственного университета, Южного научного центра РАН. Конференции-школы получали поддержку РФФИ, РГНФ, секции физиологии Отделения биологических наук Президиума РАН, а также Комиссии по региону Центральной и Восточной Европы Международной организации по изучению мозга (CEERC/IBRO). В каждой из таких конференций-школ участвовало 50–100 молодых исследователей, а также докладчики и лекторы старшего поколения из различных городов России, стран ближнего и дальнего зарубежья. Функции сопредседателей оргкомитета выполняли В. Б. Дорохов (ИВНДиНФ РАН) и В. М. Ковальзон (ИПЭЭ РАН). С материалами конференций-школ по сомнологии, а также начавшихся в 2009 г. регулярных семинаров по сну, можно ознакомиться на сайте <www.sleep.ru>. Их проведение вносит вклад в процессы международной интеграции сомнологов, что способствует сохранению и дальнейшему развитию сомнологии и в самой России. Участники конференции-школы 2007 г. приняли решение вновь воссоздать профессиональную организацию сомнологов в России — секцию сомнологии Физиологического общества им. И. П. Павлова. Председателем правления новой организации избран В. М. Ковальзон, его заместителями — В. Б. Дорохов и Е. В. Вербицкий. Все это свидетельствует о том, что и экспериментальная, и клиническая сомнология продолжают существовать, развиваться и вызывать значительный интерес молодежи.

Предметный указатель

Оглавление